# BEITRÄGE

zur Lehre

der

# Gruber-Widal'schen Serodiagnose

des

# UNTERLEIBSTYPHUS.

Aus der

medicinischen Poliklinik (Vorstand: Professor Dr. Matterstock)

und dem

hygien. Institute (Vorstand: Professor Dr. Lehmann)

der

**Kgl. Universität Würzburg.**

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FAKULTÄT

DER

KÖNIGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

VORGELEGT VON

**CHRISTIAN KASEL,**

ARZT IN KÖLN,

FRÜHER ASSISTENT DER MED. POLIKLINIK.

STAHEL'SCHE VERLAGS-ANSTALT IN WÜRZBURG

KÖNIGLICHER HOF- UND UNIVERSITÄTS-VERLAG

1899.

Referent: Herr Professor Dr. Ritter v. Leube.

# Inhalt.


| | | pag. |
|---|---|---|
| 1. | Einleitung | 3 |
| 2. | Zeit des Eintritts der *Gruber-Widal*'schen Reaction | 28 |
| 3. | Dauernd negative Reaction bei Unterleibstyphus | 32 |
| 4. | Positive Reaction bei anderen Krankheiten | 36 |
| 5. | Beziehungen der Reaction zu einzelnen Symptomen, zu der Schwere, der Dauer und der Prognose des Falles | 41 |
| 6. | Verhalten der Reaction nach dem Typhus | 45 |
| 7. | Der diagnostische Wert der Reaction | 52 |
| 8. | Das Verhalten der Reaction im Kindesalter | 58 |
| 9. | Der Uebergang der Agglutinine durch den Placentarkreislauf und durch die Muttermilch auf das Kind | 63 |
| 10. | Schlusssätze | 69 |
| 11. | Literatur | 72 |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549807_0286

Die in dieser Arbeit verwerteten Krankheitsfälle sind aus dem Materiale der Königl. medicinischen Universitäts-Poliklinik genommen. Die klinischen Beobachtungen sind — einschliesslich der Temperatur-, Puls- und Respirationszahlen — sämmtlich von den Assistenten der Poliklinik, meinen Kollegen, den Herren DDr. *Horn, Schwalb, Steinheil, Faulhaber* und mir gemacht worden. Durch rege Mitarbeit hat der damals vom Kgl. Kriegsministerium zur medicinischen Poliklinik kommandierte Assistenzarzt I. Cl. des 15. Infanterie-Regiments, jetzt Oberarzt des 1. Jäger-Bataillons in Kempten, Herr Dr. *Gössl*, uns zur Seite gestanden.

Wegen Mangels eines geeigneten Raumes, in dem Untersuchungen mit virulenten Typhusbacillen ohne Gefährdung der alle Räumlichkeiten frequentirenden zahlreichen Kranken möglich sind, wurde die *Gruber-Widal*'sche Reaction nicht seitens der Poliklinik selbst, sondern in der ersten Zeit eine kleinere Anzahl von Reactionen im Laboratorium des hiesigen Militärlazareth's und zwar von Herrn Dr. *Heim*, Stabsarzt des 9. Infanterie-Regiments, jetzt Professor der Hygiene in Erlangen, und in dessen Vertretung von Herrn Dr. *Mayer*, Oberarzt des II. Train-Bataillons, angestellt; alle anderen wurden im hiesigen hygienischen Institute und zwar einige von dem ersten Assistenten des Institutes, Herrn Dr. *Neumann*, die weitaus überwiegende Mehrzahl aller Untersuchungen aber von Herrn Dr. *Mann*, Oberarzt des 5. Feld-Artillerie-Regiments, kommandirt an das hygienische Institut, ausgeführt.

Allen diesen Herren, insbesondere Herrn Oberarzt Dr. *Mann*, der fast in allen Fällen die Ausführung des bakteriologischen Teiles der Arbeit mit den zahlreichen, viele Sorgfalt und grossen

Zeitverlust erheischenden Untersuchungen übernommen hat, sowie Herrn Professor Dr. *Lehmann*, dessen gütige Erlaubnis die Untersuchungen im hygienischen Institute ermöglichte, meinen innigsten Dank.

Nicht zum Wenigsten ist es mir eine liebe Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer und Chef während mehrjähriger Assistentenzeit, Herrn Professor Dr. *Matterstock*, auch an dieser Stelle für die gütige Ueberlassung des Materiales, sowie für das der Arbeit entgegengebrachte Wohlwollen, insbesondere für die mannigfachen Anregungen, sowohl während der Zeit der klinischen Beobachtungen, als auch bei Abfassung der Arbeit, meinen wärmsten Dank auszudrücken.

# I.

## Einleitung.

Entsprechend dem Gesetze der funktionellen Anpassung haben sich im Körper der Menschen und Tiere Eigenschaften herausgebildet, die diesen befähigen, den Kampf gegen die ihn ständig mit Krankheit und Vernichtung bedrohenden pathogenen Mikroorganismen zumeist mit Erfolg aufzunehmen. Dass der Körper gewisse Schutzvorrichtungen gegen ansteckende Krankheiten haben muss, ging auch zu der Zeit, als man über die eigentlichen Ursachen letzterer noch nichts wusste, ganz selbstverständlich aus der auffallenden Thatsache hervor, dass gewisse Individuen und ganze Tierklassen unter ganz denselben äusseren Bedingungen von Krankheiten verschont bleiben, die andere befallen. Man bezeichnet diese Erscheinung als Immunität und unterscheidet zwei Hauptformen derselben. In dem einen Falle erscheint der Körper als von Geburt an gegen eine bestimmte Infectionsgefahr widerstandsfähig, im anderen Falle erwirbt er sich diese Eigenschaft erst durch das Ueberstehen einer Krankheit gegen diese selbst. Ersteres bezeichnet man als angeborene, letzteres als erworbene Immunität.

Ueber den Grund dieser Erscheinung konnte man sich natürlich erst dann Rechenschaft zu geben versuchen, als die Biologie der jene Krankheiten verursachenden Mikroorganismen hauptsächlich durch die Forschungen von *Pasteur* und *Koch* erkannt worden war. Seitdem sind eine Reihe von Hypothesen über das Wesen der Immunität aufgestellt worden, von denen ich die älteren, jetzt mehr oder weniger verlassenen hier vollständig übergehe, um zunächst die von *E. Metschnikoff* im Jahre 1883 veröffentlichte und infolge ihrer grossen Anschaulichkeit schnell allgemein bekannt gewordene Phagocytentheorie zu erwähnen. *Metschnikoff* und seine Schüler legten ihr ein ungemein grosses

Beobachtungsmaterial zu Grunde, dessen Ergebnisse zum grossen Teile auch von anderen Forschern Bestätigung fanden, so dass diese Theorie einige Zeit hindurch ziemlich allgemein als gesichert galt. Nach ihr werden die Leucocyten bei der Ansiedlung der Bakterien im Körper durch die von diesen gesetzten Reize angelockt und vernichten letztere dann durch eine Art von Verdauungsprozess. Es wurde nachgewiesen, dass es gewisse Produkte der Bakterienzelle sind, die durch chemische Reizung (Chemotaxis) die Leucocyten veranlassen, sich der Bakterien zu bemächtigen und dieselben in sich aufzunehmen.

So bestechend die Phagocytentheorie nun aber auch ist, es zeigte sich doch bald, dass ihr Nutzen für die Immunität weit überschätzt wurde. Im Jahre 1887 wies nämlich *von Fodor* (135) nach, dass das frische extravasculäre Kaninchenblut Milzbrandbacillen abzutödten vermag. Es folgten die Arbeiten von *Nuttall* (265), *Nissen* (263), *Behring* (26) und vor allem von *Buchner* (49, 50), durch die ein ganz neuer Gedanke in die Lehre von der Immunität gebracht wurde, der scheinbar mit den Anschauungen der herrschenden Cellularpathologie schwer vereinbar war. Es wurde nämlich der sichere Beweis gebracht, dass zellenfreies Blutserum und Blutplasma bakterientödtende Kraft besitzt. Des weiteren zeigte *Behring*, dass Blutserum von gegen Milzbrand immunen weissen Ratten Milzbrandbacillen tödtet, während letztere im Blutserum für Milzbrand empfänglicher Tiere sich üppig entwickeln. Es wurde von *Buchner* und seinen Schülern erwiesen, dass dasselbe Serum gegen einzelne Bakterienarten ganz oder fast völlig unwirksam ist, während es andere vernichtet, ferner dass ein bestimmtes Quantum Serum auch nur eine gewisse Menge von Bakterien zu tödten vermag, während die übrig bleibenden alsdann in demselben gut gedeihen. Es war also festgestellt, dass in dem Blute normaler Tiere Stoffe sich befinden, die auf gewisse Bakterienarten von abtödtender Wirkung sind, und die bei dieser Einwirkung selbst verbraucht werden.

*Buchner* (54) bezeichnete diese im normalen Blutserum der Menschen und Tiere sich vorfindenden bakterientödtende Substanzen als „Alexine“ und charakterisirte dieselben (58) als zu den labilsten Körpern der physiologischen Chemie gehörig. Sie „werden bereits durch eine Erwärmung auf 50°—55°, ebenso durch das Sonnenlicht und durch die Alexine anderer Tierspecies zerstört; ausserhalb des Körpers gehen sie von selbst bald zu

Grunde, und es ist bis jetzt auf keine Weise gelungen, sie längere Zeit wirksam zu konservieren.“ Die Alexine wirken ebenfalls schädigend auf rote und weisse Blutkörperchen fremder Tierspecies (globulicide Wirkung). Die Alexine einer bestimmten Tierart wirken, abgesehen von geringen individuellen Schwankungen, immer mit einer bestimmten, der betreffenden Tierspecies eigentümlichen Stärke auf die einzelnen Bakterien- und Blutzellenarten. Bei der gleichen Serum- und Bakterienart hängt (56) die bakterienfeindliche Action der Alexine ab von der Serummenge, welche mit einer bestimmten Bakterienzahl in Kontakt gerät. Die Bakterien sind durch ihre Lebensthätigkeit im Stande, die aktiven Stoffe des Serums zu zerstören.

Ausser diesen baktericid wirkenden Stoffen enthält das normale Blutserum mancher Tiere nun auch noch Körper, die gewisse Gifte unschädlich zu machen im Stande sind. So sind viele Schlangen, Igel, Schweine sehr resistent gegen Schlangengift. Das Huhn ist in hohem Grade für das Tetanusgift unempfänglich. Ratten und Mäuse ertragen ohne jeden Schaden Diphtheriegift.

Durch das Studium der Frage nach der Herkunft der baktericiden Substanzen des normalen Blutes wurde nun in gewissem Sinne ein Ausgleich zwischen der eben entwickelten Theorie, der sog. humoralen, und der cellularen Hypothese von *Metschnikoff* und damit auch eine den modernen pathologischen Begriffen näher stehende Anschauung erzielt. *Hankin* und *Kanthack* (181), *Denys* und *Havet* (109) gelangten durch ihre Untersuchungen zu der Ueberzeugung, dass diese bakterienfeindliche Stoffe von den Zellen gebildet werden und zwar, wenn nicht ausschliesslich, so doch jedenfalls in der Hauptsache von den Leucocyten.

Sicher nachgewiesen wurde dies besonders durch die Experimente *Buchner*'s (58). Durch Injection von sterilisierten Weizenkleberemulsionen in die Pleurahöhle von Kaninchen gewonnene bakterienfreie, stark Leucocyten haltige Exsudate wirkten stärker baktericid, als das Blut und das Serum desselben Tieres. Dass diese höhere Leistung nicht auf Phagocytose beruht, wurde nachgewiesen durch wiederholtes Gefrieren- und Wiederauftauenlassen der Exsudate. Obwohl nämlich hierbei die Leucocyten getödtet werden, war die Wirkung der Exsudate die gleiche, wie vorher. Dass die Alexine von den Leucocyten secerniert und

nicht, wie behauptet worden, durch den Zerfall derselben frei werden, bewies *Hahn* (177) durch seine Versuche mit Blut, das er direkt aus der Karotis nach *Lilienfeld* in eine Histonlösung fliessen liess. In dem so behandelten Blute gehen nämlich die Leucocyten nicht, wie in gewöhnlichem Blute, zu Grunde. *Hahn* (178) brachte auch den Beweis, dass durch Erzeugung von Leucocytose die natürliche Widerstandsfähigkeit künstlich gesteigert werden kann. Demnach ist also die Menge der Alexine in einem Organismus nicht jederzeit eine constante und damit auch die auf ihrer Wirkung beruhende natürliche Immunität gewissen Schwankungen unterworfen. Künstlich lässt sich dieselbe steigern, abgesehen von hygienisch-diätetischen Massnahmen, die zu diesem Zwecke oft aus therapeutischen oder prophylaktischen Gründen mit Erfolg angewandt werden, einmal durch Einführung chemischer Körper, wie in den Versuchen von *Hahn* durch Albumosen oder Nuclein, dann durch Einführung von Bakterien und Bakterienprodukten. Es ist nun sehr charakteristisch für diese Form von Immunität, dass es zu ihrer Steigerung gegen eine bestimmte Infection auf bakteriellem Wege nicht etwa auch einer bestimmten Art von Bakterien bedarf, sondern dass dasselbe Resultat mit den verschiedensten Bakterienspecies erreicht werden kann (*Emmerich* 126, *Bouchard* 45, *Kraus* und *Buswell* 213). Dass diese Erscheinung nicht auf dem Antagonismus verschiedener Bakterienarten im Körper beruht, bewies *Buchner* dadurch (52), dass er die Milzbrandinfection des Kaninchens durch getödtete Kulturen andersartiger Bakterien hemmte. *Pfeiffer* und *Issaeff* (282) fanden, dass Meerschweinchen durch die Behandlung mit Bakterium coli, Bac. Proteus, Typhusbacillen und Bac. pyocyaneus gegen eine später beigebrachte tödtliche Dosis von Kommabacillen geschützt werden können.

*Issaeff* zeigte (201), dass man dasselbe Resultat mit intraperitonealer Injection von Harn, Bouillon, Lösung von Nucleinsäure, Tuberculin und selbst physiologischer Kochsalzlösung erreichen kann. *Pfeiffer* und *Issaeff* (282) bewiesen aber auch, dass die durch Injection andersartiger Bakterien und deren Produkte in die Bauchhöhle von Meerschweinchen erzielte Schutzwirkung gegen Choleravibrionen bereits am 2. Tage ihre Höhe erreicht hat und nur so lange anhält, als in der Bauchhöhle Reizungsvorgänge durch die Verimpfung sich abspielen. Am 10. Tage etwa hört die Schutzwirkung auf, am

15. Tage ist sie immer völlig erloschen. Es handelt sich eben bei diesen Vorgängen nur um eine allgemeine und schnell vorübergehende Steigerung der Widerstandsfähigkeit des Körpers gegen die verschiedensten Bakterien und deren giftige Produkte. Weil diese Vorgänge keinen specifischen Charakter haben und sich damit von der sog. künstlichen Immunität wesentlich unterscheiden, hat *Buchner* (58) vorgeschlagen, diesen Zustand nicht mehr, wie bis dahin, als natürliche Immunität, sondern als „natürliche Resistenz, natürliche Widerstandsfähigkeit" zu bezeichnen, um so schon durch den Namen die Verschiedenartigkeit der Zustände auszudrücken.

Bei der erworbenen oder künstlichen Immunität besitzt der Körper einen Stoff, der ihn vor der Infection mit einer bestimmten Krankheit schützt, und zwar erwirbt er sich denselben entweder durch das Ueberstehen der betreffenden Krankheit, wie es z. B. bei den akuten Exanthemen der Fall ist, oder durch die Einführung der eben diese Infection erzeugenden Mikroorganismen in abgeschwächter Virulenz oder deren Gifte. Die hierbei im Körper zu dessen Schutz gebildete Substanz kann zweierlei Natur sein. Es kann ihre Wirkung darin bestehen, dass sie die von den Bakterien abgesonderten Gifte unschädlich für den Körper macht, wobei dann die Bakterien selbst zunächst noch weiter wachsen können, oder aber sie wirkt schädigend und tödtend auf die Bakterien selbst. Die auf das Bakteriengift wirkende Substanz bezeichnet man als „Antitoxin". Sie wurde zuerst von *Behring* und *Kitasato* (28) 1890 nachgewiesen. Ersterer fand auch weiter, dass das Blut sowie das Blutserum von Tieren, welche gegen Diphtherie und Tetanus immunisirt sind, im Stande ist, die specifische Immunität auf andere Individuen zu übertragen, und gründete auf diesen Satz seine Serumtherapie.

Die Antitoxine unterscheiden sich nun sehr wesentlich von den Alexinen. Sie sind (*Buchner* 58) weit haltbarere Körper, ertragen Temperaturen von 70—80°, Sonnenlicht, Fäulniss. Während die Alexine sich gegenüber den verschiedenen Bakterienarten ungleich je nach der Tierspecies verhalten, welcher das betreffende Serum entstammt, sind die Antitoxine in ihrer Natur nicht von der Tierspecies abhängig, in deren Serum sie vorkommen, sondern von dem speciellen Bakterientoxin, mit welcher die Immunität in dem betreffenden Falle erzielt worden ist.

Die Heilwirkung der Antitoxine beruht nach *Behring* und *Kitasato* (28) einfach auf einer Zerstörung des gebildeten Bakteriengiftes durch die Antitoxine als auf einer Neutralisirung im chemischen Sinne, wobei sich die Zellen des Organismus völlig passiv verhalten. Nach *Buchner* hingegen wirkt das Serum nicht direct auf das Gift, sondern erst auf Umwegen durch den Organismus.

Was die Herkunft der Antitoxine betrifft, so sind sie nach *Behring* reactive Produkte des tierischen Organismus, während *Buchner* dieselben als modificirte, umgewandelte, entgiftete Produkte der specifischen Bakterienzelle auffasst (58).

Während nun ein Tropfen eines hochwirksamen Diphtherieheilserums schon ein Meerschweinchen unempfindlich macht gegen eine sonst tödtliche Dosis von Diphtheriegift, ist dieses selbe Serum nicht im Stande, die in dasselbe ausgesäten Diphtheriebacillen zu tödten. Ebensowenig gehen auch die letzteren bei Injection eines inficirten Tieres mit genügender Dosis Heilserum sofort zu Grunde, obwohl ja der lokale Prozess zum Stillstande kommt, vielmehr leben sie vorerst an der Infectionsstelle weiter.

Eine von den seither erwähnten Schutzstoffen wesentlich verschiedene Substanz, nämlich die sog. specifisch bactericiden Stoffe, entdeckten nun *Pfeiffer* und seine Mitarbeiter *Kolle, Wassermann, Issaeff* u. Andere beim Studium der Immunität gegen Cholera und Typhus. *Pfeiffer* und *Wassermann* (290) fanden im Jahre 1893, dass die von ihnen durch Injection lebender oder getödteter Cholerakulturen immunisirten Meerschweinchen keine Spur von Giftfestigung besassen, während andererseits das Serum dieser Tiere ausserhalb des Körpers auch keine stärker schädigenden Einwirkungen auf Cholerabacillen ausübte, als gewöhnliches Serum. Da sich aber gleichwohl eine hochgradige, sowohl aktive — durch Injection der Vibrionen —, als auch passive Immunität — durch Injection des Serums eines gegen Cholera immunisirten Tieres — erreichen liess, führten sie den Vorgang der Immunisirung gegen Cholera auf eine Umstimmung des Körpers zurück, welche diesen befähige, die eingebrachten Vibrionen sehr rasch zu tödten. Im Jahre 1894 veröffentlichte dann *Pfeiffer* (275) das nach ihm benannte Phänomen. Er injicirte eine virulente Cholerakultur in die Peritonealhöhle zunächst eines aktiv immunisirten Meerschweinchens und beobachtete dann die Vorgänge im Peritonealexsudate, indem er mit Glascapillaren ein

Tröpfchen desselben herausnahm und im hängenden Tropfen und gefärbten Deckglaspräparate untersuchte. Es fand sich nun, dass sofort nach der Injection die eingeführten Vibrionen sämmtlich unbeweglich waren; nach 10 Minuten fanden sich zahlreiche Körnchen, durch Zerfall von Vibrionen entstanden, neben aufquellenden aber ihre Form noch erkennen lassenden Vibrionen. Nach wieder 10 Minuten sah man nur noch Granula und nach weiteren 20 Minuten auch diese nicht mehr. Die Vibrionen hatten sich sämmtlich aufgelöst. Das Peritonealexsudat hatte dabei eine eigentümlich schleimige Beschaffenheit angenommen. Bei passiv immunisirten Tieren verlief der Vorgang in gleicher Weise. Wenn eine Oese einer virulenten Cholerakultur mit einer kleinen Menge Serum eines hoch immunisirten Tieres einem nicht vorbehandelten Meerschweinchen intraperitoneal injicirt wurde, trat in gleicher Weise die momentane Bewegungshemmung und der Zerfall der Vibrionen in sich völlig auflösende Granula ein. *Pfeiffer* (279) fand weiter, dass zwar auch im Reagenzglas, wenn man virulente Cholerakultur zu dem Serum eines immunisirten Tieres fügt, letzteres baktericid wirkt, dass dieser Vorgang jedoch wesentlich verschieden ist von dem im Tierkörper sich abspielenden Prozesse, weil starke Verdünnungen des Choleraserums im Reagenzglas wirkungslos sind, während sie im Tierkörper die typische baktericide Wirkung ausüben. *Pfeiffer* stellte deshalb die Hypothese auf: „dass die im Choleraserum enthaltenen immunisirenden Substanzen, welche an sich nur schwach entwicklungshemmende Eigenschaften besitzen, genetisch zusammenhängen mit den erst im Meerschweinchenperitoneum sich bildenden specifisch Vibrionen auflösenden Stoffen und gewissermassen eine Vorstufe derselben darstellen.“

Da die specifisch baktericiden Körper *Pfeiffer*'s die Mikroben im Tierkörper auflösen, schlägt *C. Fränkel* (140) vor, sie als „lysogene“ Stoffe zu bezeichnen, um so jede Verwechselung mit den grundverschiedenen, aber ebenfalls baktericid wirkenden Alexinen zu vermeiden.

Nach *Pfeiffer* kommt der nach ihm benannten Reaction strenge Specifität zu, indem nur wirkliche Choleravibrionen von Choleraimmunserum in der beschriebenen Weise aufgelöst werden (275, *Pfeiffer* und *Issaeff* 282, 283). Hiervon ausgehend schlug er vor, diese strenge Specifität zu der oft schwierigen Differentialdiagnose zwischen Cholera- und ähnlichen Vibrionen zu be-

nützen (275). Da weitere Untersuchungen (284) zeigten, dass das Serum von gegen verschiedene andere pathogene Bakterien, vor allem gegen Typhusbacillen, immunisirten Tieren dieselbe specifische Reaction zeigte, schlug *Pfeiffer* auch vor, letztere zur Differentialdiagnose der Typhusbacillen von verwandten Arten, besonders von Bact. coli commune zu verwerten.

Es lag nun natürlich nahe, zu untersuchen, ob das Blutserum von Menschen, die Cholera oder Typhus überstanden haben und dadurch gegen diese Krankheit eine erworbene Immunität besitzen, dieselbe Reaction gebe, wie das Serum der künstlich immunisirten Tiere. *Lazarus* (217) und *Klemperer* (205) hatten schon gezeigt, dass das Serum von Choleraconvalescenten, Meerschweinchen ins Peritoneum eingespritzt, diesen gegen nachfolgende intraperitoneale Injection virulenter Choleraculturen eine hochgradige Schutzkraft verlieh, und *Stern* (329) hatte mit dem Serum von 15 Typhusreconvalescenten, das er gleichzeitig mit einer sicher tödtlichen Menge virulenter Typhuskultur Mäusen und Meerschweinchen injicirte, in 9 Fällen die Tiere erhalten können. *Pfeiffer* (277, *Pfeiffer* und *Kolle* 284) fanden nun, dass zwar schon das Serum normaler und an beliebiger Krankheit leidender Menschen eine grosse Wirkung gegen die intraperitoneale Cholera- und Typhusinfection des Meerschweinchens zeigt, dass aber sowohl ein quantitativer, als auch ein qualitativer Unterschied zwischen normalem Menschenserum und dem Serum von Cholera- und Typhusreconvalescenten besteht. Die quantitative Differenz zeigt sich daran, dass man von normalem Menschenserum das 20—100 fache der Dosis des Cholera- oder Typhusserums gebraucht, um die gleiche Wirkung zu erzielen. Die qualitative Verschiedenheit beider Serumarten ist durch den Mangel einer specifischen Wirkung des normalen Serums charakterisirt. Diese specifische Blutveränderung schlug nun *Pfeiffer* vor, für die nachträgliche Diagnose einer überstandenen Cholera (277) oder eines überstandenen Typhus (*Pfeiffer* und *Kolle* 284) bei dem Reconvalescenten zu verwerten.

Die angegebene neue Methode der Differentialdiagnose der Choleravibrionen, Typhusbacillen und anderer Bakterien durch Immunserum wurde allenthalben nachgeprüft und fand Bestätigung, so in den Arbeiten von *Sobernheim* (323), *Dunbar* (117), *Funk* (146), *Löffler* und *Abel* (228).

Allerdings erhielt *Metschnikoff* (244) auch eine Umwandlung von Choleravibrionen in vitro, indem er Choleraimmunserum mit Peritoneallymphe eines nicht immunisirten Kaninchens auf die Vibrionen einwirken liess, und *Bordet* (40) sah dieselbe Erscheinung, wenn er statt Peritoneallymphe ganz frisches Blutserum eines nicht immunisirten Tieres verwandte. Doch ist die Wirkung wesentlich geringer, als im Tierkörper.

Die Thatsache, dass die *Pfeiffer*'sche Reaction ausschliesslich im Tierkörper vor sich geht, liess ihre allgemeine Einführung in die Praxis nicht als sehr wahrscheinlich erscheinen. Es war daher ein wesentlicher Fortschritt, als *Gruber* und *Durham* auf eine Erscheinung aufmerksam machten, die zwar schon früher gelegentlich beobachtet worden war, jedoch ohne dass ihr jemand eine besondere Bedeutung beigemessen hatte.

*Charrin* und *Roger* (75) machten nämlich im Jahre 1889 die Beobachtung, dass, wenn sie Pyocyaneuskeime in das Serum von gegen diese immunisirten Kaninchen und in normales Serum säten, ersteres nach 24 Stunden klar und durchsichtig war und einen aus kleinen Krümmeln bestehenden Bodensatz zeigte, während letzteres völlig gleichmässig getrübt war. Die mikroskopische Untersuchung zeigte diese Krümmeln als aus zusammengeballten Bakterienhäufchen bestehend. Sie fassten den Vorgang als Teilerscheinung der Entwicklungshemmung und Verkümmerung der Bakterien auf, verglichen ihn mit der Wirkung kleiner Mengen von Antisepticis und legten ihm keine besondere Bedeutung bei. Hingegen war *Metschnikoff* (242), der im Jahre 1891 dieselben Vorgänge bezüglich des nach ihm benannten Vibrio und des Pneumococcus beobachtete, geneigt, der Erscheinung eine wichtige allgemeine Bedeutung beizumessen. Als er sie jedoch bei den gegen Schweineseuche immunisirten Tieren vergebens gesucht hatte, wurde er irre an ihrer Bedeutung und studierte sie nicht weiter. Zwei Jahre später bestätigte *Issaeff* (200) die Beobachtungen *Metschnikoff*'s und begegnete bald darauf derselben Erscheinung beim gemeinschaftlich mit *Ivanoff* unternommenen Studium des nach letzterem benannten Vibrio (202). Auch *J. W. Wahsbourn* (354) beobachtete das besondere Verhalten der Bakterien in ihrem Immunserum. Mit Ausnahme von *Metschnikoff* hatten bis dahin alle Autoren den Vorgang bloss als eine Erscheinung der durch das Immunserum bewirkten Entwicklungshemmung ohne besondere Bedeutung aufgefasst. Sie hatten

zudem alle nur mit unverdünntem Serum gearbeitet und die Veränderungen erst nach längerem Verweilen der Proben im Brutofen studiert. Bei diesem Vorgehen erhält man jedoch auch mit dem Serum normaler Tiere zumeist ein ähnliches und nur quantitativ verschiedenes Resultat. Es war somit die von *Bordet* (40) zuerst gewonnene Erkenntnis, dass Immunsera im Gegensatz zu gewöhnlichem Serum sofort und in starker Verdünnung unter dem Mikroskop wahrnehmbare Bewegungshemmung und Haufenbildung der zugehörigen Bakterien hervorrufen, ein wesentlicher Fortschritt in der Lehre dieser eigentümlichen Erscheinung sowohl, als auch auf dem Wege zu ihrer praktischen Verwendbarkeit. Aber auch *Bordet* verfolgte die Sache nicht weiter und legte dem Vorgange keine specifische Bedeutung bei. Er bemerkt selbst, er könne nicht entscheiden, ob diese Vereinigung zu Klümpchen eine Thätigkeit des Vibrio selbst, oder nur ein physikalischer Vorgang sei.

Zur Zeit der Veröffentlichung *Bordet*'s nun war *Gruber* mit *Durham* nach seiner eigenen Angabe (164) bereits seit vielen Monaten mit dem Studium dieses Vorganges beschäftigt. Ebenso wie *Bordet* hatte *Gruber* beobachtet, dass die Wirkung der Immunsera in vitro momentan und auch in starker Verdünnung eintrat. Aber im Gegensatz zu allen früheren Forschern erkannten *Gruber* und *Durham* die wichtige Bedeutung des Phänomens und haben die allgemeine Aufmerksamkeit auf dasselbe gelenkt. Sie führten die Erscheinung auf die Anwesenheit besonderer Stoffe im Immunserum zurück, die sie Verkleber, „Agglutinine“ nannten. Sie fanden das Phänomen bei dem Choleravibrio, dem Typhusbacillus, dem Bact. coli commune und dem Bacillus pyocyaneus.

Den Vorgang selbst schilderten *Gruber* und *Durham* folgendermassen (166): „Mischt man der Aufschwemmung der Agarkultur einer der genannten Bakterienarten das betreffende Schutzserum bei, so sieht man die Bakterien zu grossen Ballen verkleben und die Eigenbewegung zum Stillstande kommen. Hochwirksame Immunsera bringen noch in erstaunlich grossen Verdünnungen deutliche agglomerirende Wirkungen hervor. Soll aber die Erscheinung rasch und vollständig eintreten, dann muss man höhere Serumconcentrationen anwenden. Je höher die gewählte Concentration ist, um so überraschender ist der Erfolg. Verfügt man über hochwirksames Serum, so kann man durch Zusatz

von 5 Proc., von 1 Proc. und noch weniger Serum zur Aufschwemmung der vollvirulenten Bakterien binnen kurzer Zeit vollständige Agglomeration und Bewegungshemmung erzielen. Es ist gar nicht notwendig das Mikroskop anzuwenden, um die Wirkung des Serums wahrzunehmen. Schon mit unbewaffnetem Auge erkennt man die Zusammenballung der Bakterien daran, dass die gleichmässige Trübung der Flüssigkeit bald flockig wird, die Flocken immer grösser werden und zu Boden sinken, wobei sich die Flüssigkeit vollkommen klärt. Die ganze Erscheinung, die nach Zusatz des Immunserums zur Bakterienaufschwemmung eintritt, gleicht vollkommen der allmählichen Ausscheidung eines flockigen Niederschlages aus einer Salzlösung nach Zusatz eines Fällungsmittels."

*Gruber* und *Durham* legten sich nun auch die wichtige Frage vor, ob diesem Vorgange eine strenge Specifität zukomme, und gelangten in dieser Hinsicht zu folgendem Resultate. Auch das wirksamste Choleraserum (166) war gegen viele Vibrionen völlig wirkungslos, ebenso Typhusserum höchster Wirksamkeit gegen zahlreiche Arten von Colibakterien. Hingegen wirkte Choleraserum auf den Vibrio Iványoff, Vibrio Seine-Versailles und den Vibrio Berolinensis ebenso oder fast genau so intensiv, wie auf die echten Choleravibrionen. Während nun freilich die beiden ersteren Sorten von den meisten Bakteriologen zum Choleravibrio gerechnet werden, ist dies für den letzteren nicht der Fall. Entsprechend fand *Vagedes* (349) einige choleraähnliche Vibrionen durch Choleraserum stärker, als durch normales Serum beeinflusst. Die Wirkung des Typhusserums fand *Gruber* im Allgemeinen strenger specifisch begrenzt. Jedoch hat er auch Bakterien gefunden, die zwar, wie z. B. der Bacillus enteritidis von *Gärtner*, den Typhusbacillen ähnlich, jedoch sicher nicht mit diesen identisch sind, und doch von Typhusserum ziemlich stark beeinflusst werden. Allerdings zeigten sich auch hier noch quantitative Unterschiede in der Wirkung des Typhusserums auf die *Eberth*'schen Bacillen und in der auf verwandte Bakterien bei der Erprobung von verschiedenen Serumverdünnungen. *Gruber* nimmt dementsprechend an (162), dass die Wirkung der Immunsera keine specifisch abgegrenzte, sondern eine graduell abgestufte und zwar je nach dem Grade der Verwandtschaft der betreffenden Mikroorganismen sei, so dass die Agglutinine gegen die eigene Art immer am stärksten wirken. Wie *Gruber* selbst

zugiebt, wird dadurch der Wert der von ihm vorgeschlagenen Methode der Diagnostik der Choleravibrionen und Typhusbacillen mit zugesetztem Immunserum wesentlich geschmälert. Jedoch wird die Methode dadurch keineswegs diagnostisch wertlos gemacht. „Bestehen auch keine durchgreifenden qualitativen, so bestehen doch in den meisten Fällen genügend grosse quantitative Unterschiede in der Wirkung der Immunsera auf ihre specifisch zugehörigen und auf fremde Bakterien, um sie diagnostisch verwerten zu können.“

Die Entdeckung *Gruber*'s fand gleich nach ihrer Veröffentlichung Bestätigung und Erweiterung durch die Arbeiten von *Pfeiffer* und *Kolle* (285, 287), *Pfeiffer* und *Vagedes* (289), *Sobernheim* (324). Doch hielt *Pfeiffer* die strenge Specifität der Wirkung der Immunsera auch für die Agglutinationswirkung derselben entschieden fest. *Gruber*'s Ansicht der bedingten Specifität der Agglutinine stimmten bei *Gilbert* und *Fournier* (152), *Achard* und *Bensaude* (8), *Vedel* (350), *Ziemke* (395) und Andere.

Wie nun *Pfeiffer* gleich nach der Entdeckung seiner Reaction dieselbe auch umgekehrt zur Erkennung von abgelaufenen Krankheiten vermittels der Einwirkung des durch dieselbe modificirten Serums auf die homologen Bakterien verwendete, so dachten auch *Gruber* und *Durham* sogleich daran, mit Hilfe der Bakterien das Blut auf seinen Gehalt an specifischen Agglutininen zu prüfen. Bereits in seiner ersten Mitteilung über die gemeinsamen Untersuchungen (118) berichtete *Durham*, dass man den Wirkungswert der Immunsera mittels ihrer agglutinirenden Wirkung auf die entsprechenden Bakterien bemessen könne, und *Gruber* teilte in der Sitzung der K. K. Gesellschaft der Aerzte Wiens am 28. Februar 1896 mit, dass man mit Hilfe der Reaction das Entstehen, Wachsen und die Dauer der aktiven Immunität bei Meerschweinchen überwachen könne. In seinem am 9. April 1896 auf dem XIV. Kongress für innere Medicin in Wiesbaden gehaltenen Vortrage legte *Gruber* besonders Gewicht gerade auf die von ihm erwiesene Möglichkeit des Nachweises der Agglutinine im Blute immunisirter Meerschweinchen. Ferner lud er die Kliniker ein, Beobachtungen über die specifisch agglutinirende Wirkung des Blutserums von Menschen, die Typhus oder Cholera überstanden haben, zu machen.

Wie *Gruber* ein Jahr später (164) berichtete, hatte auf seine Veranlassung Dr. *A. S. Grünbaum* im März 1896 begonnen, das

Blut von Typhuskranken und von Personen, welche Typhus überstanden hatten, im Vergleich mit dem normaler Individuen auf Agglutinine zu untersuchen, und hatte bald entdeckt, dass das Blut von Menschen, welche an Typhus erkrankt sind, specifisch agglutinirend auf Typhusbacillen wirkt, und dass diese specifische Wirkung bereits sehr frühzeitig (am 11. Krankheitstage) nachweisbar sein kann. Wegen Mangels an Material mussten diese Versuche abgebrochen werden, und unterblieb auch zunächst deren Veröffentlichung. Lange bevor aber letztere nach weiteren Untersuchungen gemacht wurde, nämlich am 26. Juni 1896, schlug *Widal* die zunächst allgemein nach ihm benannte Serodiagnostik des Abdominaltyphus vor. Die Reaction selbst war genau die von *Gruber* angegebene, nämlich die Diagnose einer bestimmten durch den Typhusprocess gesetzten Blutveränderung und damit dieser Krankheit selbst durch die specifische Wirkung des Blutes auf die Typhusbacillen. Das Neue und sehr Verdienstvolle der Mitteilung *Widal*'s besteht darin, dass er zuerst öffentlich darauf hinwies, dass die Reaction schon im Beginne der Krankheit, etwa Ende der ersten Woche, vorhanden sei und somit zur Diagnose verwendet werden könne zu einer Zeit, wo die übrigen Symptome des Typhus oftmals noch keine sichere Diagnose gestatten. *Gruber* hatte hingegen durch seine Aufforderung auf dem Wiesbadener Kongresse den Weg gezeigt, der einmal beschritten notwendig über kurz oder lang zur Serumdiagnose des Abdominaltyphus führen musste. Es ist also wohl billig, die Reaction nicht, wie es anfangs geschah, einfach als „*Widal*'sche" zu bezeichnen, sondern sie mit dem Namen beider Autoren zu belegen, also „*Gruber-Widal*'sche Reaction" zu benennen.

Bevor wir uns mit der Serodiagnostik des Typhus selbst beschäftigen, dürfte es wohl angebracht sein, zunächst noch kurz unsere Kenntnisse über das Wesen dieser praktisch wichtig gewordenen Reaction zusammenzufassen.

Wie schon angedeutet, stützte *Gruber* auf seine Studien über die Agglutination der Bakterien eine neue Hypothese über das Zustandekommen der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprocesse (162). „Nach dieser sind die — von ihm — sogenannten Agglutinine identisch mit den durch den Immunisirungsvorgang im Tierkörper gebildeten specifischen Antikörpern. Die Wirkung dieser Agglutinine ist

für das Zustandekommen der Immunisation von ausschlaggebender Bedeutung in so fern, als sie die Hüllen der Bakterien zum Verquellen bringen. Dieser Vorgang verrät sich dadurch, dass die Bakterien klebrig werden, sich zu grossen Ballen vereinigen und ihre Eigenbewegung verlieren. Hierdurch nun machen die Agglutinine das Bakterienprotoplasma den Alexinen zugänglich, wodurch der Tod der Bakterien herbeigeführt wird. Die Agglutinine werden bei dieser Einwirkung auf die Bakterien verbraucht. Daher ist die Wirkung der Immunsäfte genau der angewandten Menge proportional. Aktive und passive Immunität sind im Wesen identisch. Beide Immunitäten beruhen in gleicher Weise auf dem Vorhandensein der Agglutinine in den Körpersäften. Die Agglutinine sind sicher Abkömmlinge der Leibesbestandteile der Bakterien, werden jedoch erst im immunisirten Tiere durch Umwandlung erzeugt." Demnach wäre also kein wesentlicher Unterschied zwischen der Agglutination, oder wie *Pfeiffer* diesen Vorgang bezeichnete, der Paralysinwirkung in vitro und der sog. *Pfeiffer*'schen Reaction im Tierkörper.

Dieser Ansicht traten nun verschiedene Autoren mit sehr gewichtigen Versuchsergebnissen entgegen. *Pfeiffer* (281) besäte eine Choleraserumverdünnung, die im Reagenzglase so gut wie keine, im Meerschweinchenperitoneum aber starke baktericide Wirkung hatte, mit Choleravibrionen und stellte sie 24 Stunden in den Brütschrank. Die Röhrchen aber waren nach dieser Zeit durch die massenhafte Entwickelung lebhaft schwärmender Vibrionen stark getrübt. Wurde nun zu 1 ccm dieses sicherlich aller baktericiden und entwicklungshemmenden Substanzen beraubten Bouillongemisches noch 1 Oese virulenter Cholerakultur hinzugefügt und dann die so gewonnene Aufschwemmung neuen Meerschweinchen intraperitoneal injicirt, so erhielt man vollständig typische, in 20 Minuten sich abspielende Vibrionenauflösung (cit. *Dieudonné* 112). Dieses sogen. „Experimentum crucis" wurde durch *Dieudonné* (l. c. p. 26) bestätigt. Hiernach sind also die im Reagenzglase wirkenden agglutinirenden und die im Tierkörper ihre Wirkung entfaltenden lysogenen Substanzen verschieden. *Pfeiffer* und *Kolle* (287) fanden ferner, dass das Serum von Menschen, das fünf Monate nach der subcutanen Injection von Choleravibrionen ein Agglutinationsvermögen besass, gleich dem normalen Serum, doch noch zu derselben Zeit in 30, ja 100fach geringeren Dosen das *Pfeiffer*'sche Phänomen hervorrief, als nor-

males Serum. Das gleiche Resultat zeigten Typhusreconvalescenten. *Pfeiffer* (cit. *Kolle* 209) konnte nämlich nachweisen, dass bei einigen Blutproben von solchen die Agglutination in vitro in der zweiten bis vierten Woche der Reconvalescenz fehlte, die gleichen Blutsera aber eine starke specifische Schutzkraft im Tierkörper entfalteten. *Achard* (4) fand ebenfalls, dass das Blut eines Typhusreconvalescenten am 10. Tage der Entfieberung keine Agglutination, aber dieselbe immunisirende Kraft zeigte, wie das agglutinirende Serum von noch im Fieber liegenden Typhuskranken. *Levy* und *Gissler* (224, 225) untersuchten die passive Schutzwirkung des Serums Typhuskranker und gelangten zu dem Resultate, dass die erzielten Schutzwirkungen keineswegs der Höhe des Agglutinationsvermögens proportional waren. Gegen die Identität der agglutinirenden und baktericiden Körper sprechen auch die Hundeversuche von *E. Fränkel* und *M. Otto* (145). Das Blut von Hunden, denen per os Typhusbacillen zugeführt waren, hatte agglutinirende Fähigkeit, während immunisirende nicht oder nur ganz vereinzelt beobachtet werden konnte. *O. Förster* (138) erwies die Verschiedenheit beider Substanzen durch halbstündiges Erhitzen des Serums auf 55°. Die baktericide Wirkung wurde dadurch vernichtet, die agglutinirende aber blieb unverändert.

*A. Taurelli Salimbeni* (308) stellte Untersuchungen über die Frage an, ob wirklich im immunisirten Tierkörper die injicirten Choleravibrionen vor ihrer Vernichtung agglutinirt werden, wie es ja die *Gruber*'sche Hypothese voraussetzt. Er injicirte hochimmunisirten Tieren Choleravibrionen und entnahm nach kürzerer und längerer Zeit wiederholt Proben derselben mittels Capillarröhrchen. Die Vibrionen zeigten sich zwar zum grossen Teile immobilisirt, aber nie zu Häufchen vereint. Sofort im hängenden Tropfen untersucht, liess sich die erst jetzt eintretende Haufenbildung in ihrer Entwicklung beobachten. *Salimbeni* hält es demnach für erwiesen, dass im Tierkörper keine Agglutinirung stattfindet, und vermutet, dass es dazu des Zutrittes der Luft bedürfe.

Neuerdings sucht hingegen *J. Trumpp* (344, 345) die *Gruber*'sche Hypothese zu stützen. Er teilt eine Aufschwemmung von Cholerakulturen in zwei Portionen und lässt auf die eine derselben eine geringe Menge Choleraserum, das durch Erwärmen auf 60° der baktericiden Fähigkeit beraubt ist, eine Stunde lang

bei Brutwärme einwirken, wobei starke Agglutination eintritt. Setzt er nun zu beiden Teilen eine gleiche Menge frischen Serums normaler Tiere und begiesst dann mit beiden so behandelten Kulturen von Zeit zu Zeit Gelatineplatten, so zeigen sich die agglutinirten Vibrionen durch die Alexine vollständig oder fast vollständig vernichtet, und die Platten bleiben steril, während bei den anderen eine zwar deutliche, aber viel schwächere und nur vorübergehende Verminderung der Keimzahl eintritt. Dieser Versuch beweist allerdings, dass die Agglutinine ausserhalb des Körpers einen schädigenden Einfluss auf die Bakterien ausüben, aber es bleibt daneben doch die durch die angeführten Beobachtungen erwiesene Thatsache bestehen, dass die baktericiden Vorgänge im Tierkörper sich sicherlich auch ohne die Anwesenheit der Agglutinine vollziehen. Nach weiteren Versuchen *Trumpp*'s mit Meerschweinchen von sehr verschiedenem Agglutinationswerte ist der schädigende Einfluss, den die Immunsera in vitro auf die Bacillen ausüben, anscheinend proportional dem Agglutinationsvermögen des betreffenden Serums. Ferner veranstaltete er auch den Versuchen *Salimbeni*'s entsprechende Experimente und kam dabei zu dem entgegengesetzten Schlusse, „dass auch innerhalb des Tierkörpers typische Haufenbildung der Bakterienauflösung vorangehen kann, dass dieselbe jedoch nur unter gewissen Versuchsbedingungen bei genügend hohem Immunitätsgrade des Tieres und bei nicht zu grosser Zahl der eingeführten Keime zur Beobachtung gelangt." Der schädigende Einfluss der Agglutinine auf die Lebensthätigkeit der Bakterien beruht nach *Trumpp* in der Quellung der Hüllen der letzteren.

Demgegenüber vertreten die meisten Autoren, wie wir gesehen haben, auf sehr überzeugende Beobachtungen gestützt, die Ansicht, dass die Agglutinine und die specifisch baktericiden Antikörper ganz verschiedene Stoffe sind. Gleichwohl nehmen nicht nur *Gruber*, sondern auch *Pfeiffer* und viele andere Autoren an, dass das Agglutinationsvermögen in engem Zusammenhange mit der Immunität steht, eine „Immunitätsreaction" darstelle. *Widal* hingegen bezeichnet den Vorgang als „Infectionsreaction" und glaubt, dass er in keiner Beziehung zu Immunität stehe.

Was nun das Wesen der Agglutinine angeht, so ist es bis jetzt ebenso wenig gelungen, dieselben zu isoliren, wie die übrigen hypothetischen Bakterien schädigenden Stoffe des Blutes.

Diese lassen sich daher nur an ihren Eigenschaften erkennen und studieren.

Da hat sich denn vor allem eine sehr grosse Tenacität der Agglutinine ergeben.

*Achard* (1a) hat gezeigt, dass das Tageslicht auch bei wochenlanger Einwirkung das Agglutinationsvermögen des Typhusserums nicht ändert.

Auch gegen die Fäulniswirkung zeigen die Agglutinine eine grosse Widerstandskraft. *Widal* und *Sicard* (387, pag. 380) berichten über das Serum eines gegen Typhus immunen Esels, das sie 14 Monate lang im Laboratorium aufbewahrt, und das nach dieser Zeit, obwohl mit einer dicken Schicht von Schimmelpilzen bedeckt, noch in der Verdünnung von 1:16000 agglutinirte, und über das Serum eines Typhuskranken, das nach dreimonatlicher Aufbewahrung bei gleicher Verunreinigung sein Agglutinationsvermögen, das höchste bis jetzt beim Menschen beobachtete, 1:12000, unverändert behalten hatte.

*Nicolle* und *Halipré* (258), ebenso *Hayem* (185) erhitzten Typhusserum auf 60°, ohne dass der Agglutinationswert beeinträchtigt wurde. *Achard* und *Bensaude* (12), wie auch *Widal* und *Sicard* (377, 384) erhitzten Milch mit Agglutinationsvermögen, die sich zu solchen Versuchen besser eignet, längere Zeit auf 60°, ohne letzteres zu beeinträchtigen, bei Erhitzen auf 80° beobachteten jedoch die letzteren Autoren ein völliges Verschwinden desselben, während *Achard* und *Bensaude* noch nach Erhitzen auf 100° Spuren von Agglutination beobachteten. *Jemma* (189) kam zu dem Resultate, dass das Phänomen der Agglutination durch Temperaturen von 37° auf 96 Stunden, von 40° auf 50 Stunden nicht beeinflusst, erheblich aber durch Temperaturen von 55° auf 40 Minuten und 61° auf 20 Minuten verzögert und abgeschwächt wird, bei 70° auf 10 Minuten aber das Serum seine bacillenfällende Eigenschaft vollkommen verliert.

*Widal* und *Sicard* (387, pag. 378) studierten das Verhalten der Agglutinine zu den einzelnen Bestandteilen des Blutplasmas. Fällten sie aus demselben mit Natriumchlorür die fibrinogene Substanz aus, so zeigte sowohl die Lösung dieser, als auch das Filtrat die Reaction. Wenn nun aber aus letzterem mit Magnesiumsulfat auch die Globuline niedergeschlagen waren, gab das nun erhaltene Filtrat nur bei sehr hochgradigem Agglutinationsvermögen des Blutes noch eine schwache Reaction,

während die Lösung der Globuline immer sehr deutlich agglutinirte. Dementsprechend fand auch *Widal*, dass Blutserum schwächer agglutinirte, als durch Behandlung des Blutes mit Blutegelextrakt gewonnenes flüssiges Blutplasma, und dass bei der Filtration von Urin durch das Porzelanfilter derselbe sein Agglutinationsvermögen, wenn er solches besessen, verlor. Dasselbe zeigten *Achard* und *Bensaude* für agglutinirende Milch. Das zurückgehaltene Kasein enthielt sämtliche Agglutinine. Die aus ihren Lösungen abgeschiedenen Eiweiskörper halten also die Agglutinine zurück und zwar vollständig bei mässig starkem, teilweise bei sehr starkem Agglutinationsvermögen. Dass nun aber die Agglutinine selbst ein Eiweisskörper sind, lässt sich aus diesen Thatsachen um so weniger schliessen, als *Widal* (387, pag. 379) bei Typhusreconvalescenten zeitweise im Urin leichtes Agglutinationsvermögen beobachtete, auch wenn in demselben keine Spur von Albumen war.

Wie schon bemerkt, betrachtet *Gruber* (162) die Agglutinine als Abkömmlinge von Leibesbestandteilen der Bakterien, und es ist dies gewiss schon ihrer Specifität wegen sehr wahrscheinlich. Die betreffenden Bakterienprodukte müssten dann im Körper eine Umwandlung erfahren. *Gruber* vermutet, dass dieser Vorgang in den Leukocyten sich vollzieht, und auch *Widal* denkt an diese Möglichkeit, obwohl er (377), wie auch *Achard* und *Bensaude* (10), bewiesen hat, dass die Leukocyten wenigstens ausserhalb des Körpers keine Agglutinine absondern. Neuere Untersuchungen haben nun auch in dieser Hinsicht wichtige Aufschlüsse gegeben.

Nach *Pfeiffer* und *Marx* (288) finden sich die specifisch baktericiden Körper der Cholera im Knochenmark, in den Lymphdrüsen, besonders aber in der Milz früher und in grösserer Menge, als im übrigen Körper und im Blutserum. *Wassermann* (355a) wies dasselbe für Typhus nach.

*Pfeiffer* fand auch die Agglutinine in der Milz früher und in grösserer Concentration als im Blutserum. *Dieudonné* (112 pag. 48) stellte sich von den verschiedenen Organen eines immunisirten Kaninchens Emulsionen her, in dem eine bestimmte Menge von einem jeden mit Glaspulver in einer Reibschale verrieben und mit abgemessenen Mengen einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung gemischt wurde. Die Emulsionen wurden 24 Stunden im Kühlen aufbewahrt, um die Stoffe möglichst

vollständig auszulaugen. Vergleichende Untersuchungen ergaben, dass die Emulsion der Milz stärker, als die der anderen Organe und als das Blutserum agglutinirte. Es sind demnach die Blut bildenden Organe, das Knochenmark, die Lymphdrüsen, vor allem aber die Milz als die Bildungsstätten der lysogenen Körper und der Agglutinine zu betrachten.

Experimentell hervorrufen lässt sich das Agglutinationsvermögen nicht nur durch Injection von lebenden, sondern auch von toten Bakterien. Der Ort der Injection ist gleichgültig. Bei Fütterung von Cholera- oder Typhuskulturen erreichte *Achard* (1a) bei Kaninchen keine Agglutinationswirkung des Blutes. Wie schon angeführt, kamen *E. Fränkel* und *Otto* (145) bei der Fütterung von Hunden mit Typhuskulturen zu entgegengesetztem Resultate. Nach Injection von Bakterienkulturen beim Tiere beobachteten *Achard* und *Bensaude* (29, pag. 254) das Auftreten der Agglutinationswirkung am dritten oder vierten Tage.

Es sei nicht unerwähnt, dass es *Grünbaum* (169, pag. 331 Anm.) auffiel, dass die Agglutination und die Lähmung der Eigenbewegung der Bakterien nicht parallel gehen. Die wahrscheinlichste Erklärung dafür scheint ihm die zu sein, dass im Immunserum zweierlei Substanzen sind, von denen die eine lähmt, die andere agglutinirt. Die erstere scheint ihm sogar die diagnostisch wichtigere zu sein. *Dieudonné* (112, pag. 16) kommt auf Grund eigener Beobachtungen zu derselben Anschauung.

Die *Gruber - Widal*'sche Reaction lässt sich nun nicht allein im Blute nachweisen, obwohl sie in diesem in höherem Grade, als in den übrigen Körpersäften vorhanden ist. Wie schon bemerkt, tritt sie mitunter im Urin auf, jedoch in ganz unregelmässiger Weise und höchstens im Verhältnis von 1 : 10 (*Widal* 363). *Achard* und *Bensaude* (12), dann *Thiercelin* und *Lenoble* (334) wiesen sie in der Milch Typhuskranker nach. *Widal* und *Sicard* (377) fanden sie in dem serösen Inhalte von Epidermisblasen, die sie durch künstliche Hautreize hervorgerufen, ferner in der Oedemflüssigkeit, in dem serösen Ergusse des Pericards, der Pleura, des Peritoneums, einmal in der Galle, jedoch immer in wesentlich geringerem Grade, als im Blutserum; so zeigte in einem Falle letzteres ein Agglutinationsvermögen von 1 : 350, während das der Perikardialflüssigkeit 1 : 60 betrug. Vergebens suchten sie die Reaction in der Flüssigkeit der Samenblasen, im Speichel und im Humor

aqueus. Bei der Thränenflüssigkeit fanden sie, dass sich das Agglutinationsvermögen mit den physiologischen Sekretionsbedingungen änderte. Die natürliche Thränenflüssigkeit reagirte positiv, die künstlich gewonnene negativ oder schwach.

Eine aufs Erste etwas auffällige Erscheinung in der Lehre von der Agglutination ist die Thatsache, das nicht nur die lebenden Bakterien dieses Phänomen zeigen, sondern auch die toten Bakterienleiber. *Bordet* (41, pag. 208) beobachtete, dass durch Chloroformdämpfe getötete Choleravibrionen von Choleraserum agglutinirt werden. *Widal* und *Sicard* (377) studierten diese Erscheinung genauer an den Typhusbacillen. Sie fanden, dass die durch eine Temperatur von 70—100° getödteten Bacillen ihre Empfindlichkeit gegen die Agglutinine teilweise, aber nicht ganz verloren haben, während die $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden einer Temperatur von 57—60° ausgesetzten und dadurch getödteten Bacillen ebenso wie lebende agglutinirt werden. *Dieudonné* (112, pag. 15) fand bei Versuchen mit durch Chloroformdämpfe abgetödteten Cholerakulturen, dass die Reaction hierbei sogar schneller und intensiver, sowie bei geringeren Serummengen eintritt, als bei lebenden Kulturen. Dagegen gelingt die Reaction bei Bakterien, die auf weniger schonende Weise, wie durch Siedehitze, abgetötet sind, nach seinen Beobachtungen nicht mehr. „Offenbar darf also eine wesentliche Aenderung der Leibessubstanz der Bakterien nicht eingetreten sein, wenn die Agglutination zu Stande kommen soll.“ Besonders für die Praxis verwertbar scheinen *Widal* mit Formol getödtete Typhuskulturen. Er fügt zu 50 Tropfen einer ein bis zwei Tage alten Kultur einen Tropfen Formol. Die Bacillen verhalten sich alsdann wie „einbalsamirt“. Zwei 5 Monate in dieser Weise aufbewahrte Kulturen liessen sich nach dieser Zeit ebenso leicht agglutiniren wie vordem. *Widal* hält diese Thatsache für sehr wichtig, da die Kulturen wie ein chemisches Reagenz aufbewahrt und verwendet werden könnten, jedoch giebt er zu, dass, falls eine zweifelhafte Reaction sich ergiebt, man genötigt ist, mit einer jungen lebenden Kultur die Kontrolprobe zu machen. Auch ist zu bemerken, dass das wichtigste Zeichen des Agglutinationsvorganges, die Immobilisation der Bakterien, für die Beurteilung der Reaction wegfällt, wenn dieselbe mit einer toten Kultur angestellt wird. Jedenfalls geht aber aus dieser Reaction der

toten Bacillen hervor, dass die Agglutination kein Lebensvorgang derselben ist, sondern vielmehr eine chemische bezw. physikalische Reaction ihres Protoplasmas. Diese Thatsache ergiebt sich auch aus den Untersuchungen von *Kraus* (212). Ihm gelang es, aus den keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus-, und Pestbacillenkulturen bei Zusatz von homologem Immunserum specifische Niederschläge zu gewinnen. Die Substanzen, welche in den Filtraten mit homologem Serum ausgefällt wurden, gehörten den Bakterienleibern an. Diese Beobachtung fand Bestätigung von *Widal* und *Sicard* (cit. *Dieudonné* 112). Man muss demnach annehmen, dass es sich wahrscheinlich bei der Agglutination um chemische Einwirkung der Agglutinine auf Bestandteile des Bakterienleibes handelt. Uebrigens zeigen einzelne chemische Körper auf bestimmte Bakterien eine ähnliche agglutinirende Wirkung, wie die zugehörigen Immunsera, so auf Choleravibrionen das Chrysoidin (*Blachstein* 60, 61) und eine Reihe weiterer chemischer Körper (*Engels* 127), auf Typhusbacillen das Vesuvin und Safranin (*Malvoz* 232).

Nach den erörterten Eigenschaften der Agglutinine, ihrer grossen Tenacität, ihrem Haften an den Eiweiskörpern des Blutplasmas, kann eine weitere von *Widal* mit Nachdruck betonte und als praktisch sehr wichtig angesehene Thatsache nicht sehr auffallend erscheinen, dass nämlich auch getrocknetes Blut nach seiner Wiederauflösung die Agglutinationsreaction giebt. *Widal* und *Sicard* (376) studierten zuerst genauer die Agglutinationswirkung des getrockneten Blutes, fanden dieselbe ausnahmslos und stellten zudem fest, dass dieselbe weniger intensiv ist, als die der entsprechenden Menge frischen Blutes. Sie beschreiben genau die Technik (387, pag. 367) und teilen mit, dass es nicht gleichgültig ist, auf welchen Körpern das Blut getrocknet ist; sie empfehlen dazu glattes Papier. *Johnston* und *Taggart* (197) haben sich auf Papier getrocknetes Blut aus den verschiedensten Teilen Canadas senden lassen und berichten nur günstige Resultate. Auch *Pfuhl* (292), *Pick* (291) und *van Oordt* (267) haben diese Methode versucht und bewährt gefunden. Doch hat dieselbe sich nicht einbürgern können und zwar vor allem deshalb nicht, weil der praktisch so wichtige Verdünnungsgrad sich nicht genau feststellen lässt. Dann soll das getrocknete Blut auch häufiger als anderes sogenannte Pseudoreaction (Bildung kleiner Häuf-

chen beim Fehlen eines eigentlichen Agglutinationsvermögens) hervorrufen (*Johnston* und *Taggart*).

Als *Widal* (362) die Mitteilung machte, dass er die Eigenschaft mancher Immunsera, die homologen Bakterien zu agglutiniren, mit Erfolg in sechs Fällen zur Diagnose des Abdominaltyphus je am 7., 12., 15., 16., 19. und 21. Tage der Krankheit angestellt hatte, glaubte er in dieser Methode ein Mittel gefunden zu haben, das die sichere Diagnose des Abdominaltyphus bereits im Frühstadium, in der 1. Woche, gestatte. Entsprechend den vor *Widal* am 13. März 1896 von *Gruber* und *Durham* (166) gemachten Angaben (cf. pag. 12) stellte Ersterer die Reaction in zwei Modificationen, einer makroskopischen und einer mikroskopischen an. Da ferner durch die Untersuchungen *Bordet*'s und vor allem *Gruber*'s bekannt war, dass der Agglutinationswirkung der Immunsera nicht sowohl eine qualitative, als vielmehr in erster Linie eine quantitative Specifität zukommt, d. h. dass ihre specifische Wirkung darin besteht, dass sie noch in viel stärkerer Verdünnung als gewöhnliches Serum die homologen Bakterien agglutiniren, benutzte *Widal* bei seinen Versuchen eine Verdünnung des Blutserums von 1 : 10. Das Blut gewann er aus der Vena mediana durch Punktion oder durch blossen Einstich in die Fingerkuppe.

Wenn diese wissenschaftlich, wie wir gesehen, so wohl begründete Methode wirklich in der Praxis das leistete, was sich *Widal* von ihr versprach, die Stellung einer unanfechtbaren Diagnose bereits im Frühstadium eines Typhus bezw. einer typhusverdächtigen Erkrankung, so war damit gewiss ein kaum hoch genug anzuschlagender Fortschritt in der Diagnostik des Abdominaltyphus gemacht.

Es folgte sofort eine grosse Zahl von Veröffentlichungen über die neue Methode zunächst in Frankreich von *Dieulafoy* (113), *Achard* (1), *Chantemesse*, *Lemoine*, *Siderey*, *Ménétrier* (69), *Nicolle* und *Halipré* (258), *Courmont* (82), *Catrin* (66) und Anderen, welche, wie auch die weiteren Berichte von *Widal* selbst, alle nur durchaus günstig lauteten. Auch ausserhalb Frankreichs wurden bald zustimmende Veröffentlichungen gemacht von *Dupaquier* (123), *Delépine* (104), *Grünbaum* (169), *Thoelen* und *Milles* (338). So gewann es also zunächst den Anschein, als ob der neuen Serodiagnostik des Abdominaltyphus ausnahmslos in allen Fällen die ihr von *Widal* zugemessene Bedeutung zukomme.

Erst verhältnissmässig spät erfolgten auch von deutscher Seite Berichte über dieselbe, und es dürfte wohl *C. Fränkel* zuzustimmen sein, der (140) die Ursache dieser „zunächst etwas auffälligen Thatsache“ hauptsächlich darauf zurückführen zu müssen glaubt, „dass der Typhus in Deutschland eine immer seltenere Affection ist.“ Mit den von deutscher Seite veröffentlichten Untersuchungen, von denen als der Zeit nach die ersten zu nennen sind die Mitteilungen von *Lichtheim* (226), *Breuer* (47), *Stern* (330, 331), *Haedke* (175), *C. Fränkel* (140, 141), *Jetz* (191), *Pick* (291), *Pfuhl* (292), *Du Mesnil de Rochemont* (241) *Eug. Fränkel* (142) und Andere, fand nun eine mehr kritische Betrachtung der Frage Eingang, und es zeigte sich, obwohl die Mehrzahl dieser Beobachtungen die Angaben *Widal*'s bestätigten, dass, um schwere Irrtümer in der Diagnose zu vermeiden, nicht nur *Widal*'s Methode sehr wichtige Berichtigungen erfahren musste, sondern dass auch die von Letzterem wenigstens anfangs behauptete unbedingte Zuverlässigkeit der Serumdiagnose doch wesentliche Einschränkungen sich gefallen lassen musste.

Vor allem kam man bald zu der Ueberzeugung, dass die von *Widal* vorgeschlagene Verdünnung 1 : 10 eine zu geringe ist. *R. Stern* (331) schreibt hierüber: „Es giebt Blutsera von Nichttyphuskranken, die ebenfalls eine deutliche agglutinirende Wirkung auf Typhusbacillen ausüben und zwar in manchen Fällen noch in solcher Verdünnung, dass dadurch, wenn man sich an die ursprünglichen Vorschriften *Widal*'s hält, Täuschungen veranlasst werden können.“ Um nun den Verdünnungsgrad festzusetzen, bei dem das Serum von Nichttyphuskranken sicher wirkungslos ist, sind von *Stern* und unter dessen Leitung von *Sklover* (321 a) und von *Bieberstein* (33) bis jetzt 150 Untersuchungen an Nichttyphuskranken, deren Anamnese keinen Typhus aufwies, angestellt worden. In der Verdünnung von 1 : 10 fand sich dabei in 25 %, in der von 1 : 20 in 7 %, in der von 1 : 30 in 2 % positive Reaction. Bei 1 : 40 fand *Sklover* einmal noch eine Wirkung. *Kühnau* (215) erhielt unter 50 Gesunden oder anderweitig Erkrankten, die früher ebenfalls nie Typhus gehabt hatten, 4 Mal bei 1 : 30, 3 Mal bei 1 : 35 — 1 : 40 und einmal bei 1 : 50 positive Reaction.

*Stern* schlug nun auf Grund seiner Erfahrungen vor, sich bei der Serodiagnose des Abdominaltyphus von vorn herein einer Verdünnung von 1 : 40 bis 1 : 50 zu bedienen. Abgesehen von

den der Zeit nach ersten deutschen Arbeiten von *Lichtheim*, *Breuer*, *Hädke*, *Jetz*, *Pick* halten auch fast alle anderen deutschen Autoren eine stärkere Verdünnung des Serums, als sie *Widal* angegeben, für notwendig. So hält *Kolle* (209) erst den positiven Ausfall bei einer Verdünnung von mindestens 1 : 30 für beweisend. *Scheffer* (312) empfiehlt ein Verhältnis von 1 : 20, *Du Mesnil de Rochemont* (241) 1 : 25, *Grünbaum* (169) und *Gruber* (164) 1 : 32, *Hoffmann* (184) 1 : 25, *Levy* und *Bruns* (223) 1 : 25, am besten aber 1 : 50, *Kühnau* (214) endlich erachtete eine Verdünnung von mindestens 1 : 50 für erforderlich. Die Ueberzeugung, dass nur der positive Ausfall der Serumreaction bei stärkerer Verdünnung diagnostischen Wert besitzt, hat sich nach und nach ziemlich allgemein Bahn gebrochen, so dass heute in Deutschland wenigstens weitaus die Mehrzahl der Untersucher mit einer Verdünnung von mindestens 1 : 50 arbeitet.

Auch noch verschiedene andere sehr wichtige und leider auch heute noch zu wenig beachtete Faktoren sind zu erwähnen, deren nicht genügende Beachtung die sehr günstigen Resultate der ersten Untersucher erklärt. Nach *Kolle* (209) erweist sich die Intensität der Agglutinationswirkung bei Typhusbacillen abhängig von der Virulenz der benutzten Kulturen in dem Sinne, dass weniger virulente Bacillen wesentlich stärker agglutinirt werden, als hochvirulente. *Kühnau* (214) fand, dass dasselbe stark wirkende Typhusserum auf eine avirulente Kultur noch im Verhältnis von 1 : 300 dieselbe Wirkung hervorbrachte, die es ceteris paribus auf eine virulente Kultur nur im Verhältnis von 1 : 100 zu erzeugen vermochte. Hiermit steht im Zusammenhang, was ebenfalls *Kolle* betont, dass die Beschaffenheit des Nährbodens, auf dem die Kultur gezüchtet wird, von Belang ist, weil ja die Lebensfähigkeit der Bacillen z. T. hiervon abhängt. Am empfehlenswertesten sind Agarkulturen. Da die Bacillen um so weniger lebensfähig sind, je höher ihr Alter ist, ferner in alten Kulturen die Bacillen sich weniger lebhaft bewegen, somit der Eintritt der Lähmung durch die Agglutinine sich weniger genau beurteilen lässt, in ihnen auch häufig einzelne Bacillen sich spontan zu kleinen Häufchen konglomeriren und dadurch zu Fehldiagnosen Veranlassung geben können, ist auch das Alter der verwandten Kultur von Wichtigkeit. *Du Mesnil de Rochemont* empfiehlt 5—8 stündige Kulturen zu verwenden. *Stern* (331) hält 8—12 stündige, *C. Fränkel* (141) 6—8 stündige,

*Kühnau* 15stündige Kulturen für am meisten empfehlenswert. Jedenfalls sind sich jetzt alle Autoren darüber einig, dass das Alter der verwendeten Kulturen 24 Stunden nicht überschreiten darf. Weiterhin ist für die Beurteilung der Intensität der Reaction, die Temperatur, bei der sie angestellt wird, von Bedeutung. Im Brutofen bei einer Temperatur von 37° vollzieht sie sich schneller und intensiver als bei Zimmertemperatur (*Widal* und *Sicard* 387).

Ein weiterer von den ersten Untersuchern zu wenig berücksichtigter Faktor ist die Zeit, in welcher sich die Reaction vollzieht. Sie ist, wie *Stern* (331) zuerst bestimmt hervorgehoben hat, ceteris paribus neben dem Verdünnungsgrade eben der Faktor, nachdem sowohl die Intensität der Reaction, als auch die Stellung einer positiven oder negativen Diagnose überhaupt zu beurteilen ist. *Widal* teilte in seiner ersten Veröffentlichung mit dass die mikroskopische Reaction in einigen Stunden positiv, gewesen sei; spätere Untersuchungen ergaben, dass hochwirksame Sera schon in sehr kurzer Zeit, oft momentan, die Bakterien zur Agglutination bringen. Nach den Untersuchungen *Stern*'s ist bei 37° das Optimum der Wirkung nach 6—8 Stunden erreicht, doch pflegt man eine Reaction nur dann als positiv zu bezeichnen, wenn sie in längstens zwei Stunden deutliche Agglutination bezw. Immobilisation der Bakterien zeigt.

Was nun die Frage angeht, welche die beiden Methoden, der mikroskopischen und der makroskopischen, die praktisch vorteilhaftere ist, so haben in der ersten Zeit einige Autoren (*Hädke* 175, *Scheffer* 312) die makroskopische Probe bevorzugt, und *Du Mesnil de Rochemont* (241) glaubte, dass letztere der mikroskopischen Reaction stets angeschlossen werden muss. Hingegen haben vor allem *C. Fränkel* (140), *Stern* (331) und *Gruber* (164) nachdrücklich hervorgehoben, „dass das mikroskopische Verfahren die schärfere und feinere Form der Reaction darstellt" (*C. Fränkel*). Ausserdem verdient letzteres auch wegen seiner schnelleren Ausführbarkeit, und weil dazu eine kleinere Serummenge nötig ist, in der Praxis entschieden den Vorzug. Demgemäss findet heute auch fast ausschliesslich die mikroskopische Reaction Verwendung.

Bei den in dieser Arbeit veröffentlichten Serumuntersuchungen ist denn auch lediglich das mikroskopische Verfahren zur

Anwendung gekommen unter Berücksichtigung aller eben besprochenen Cautelen.

An dieser Stelle möchte ich ausdrücklich betonen, dass die Reactionen jedesmal, ohne dass der Untersucher von der Art des Falles in Kenntnis gesetzt war, angestellt worden sind, und dass diesem erst nachträglich die klinischen Symptome mitgeteilt wurden. Die auf diese Weise erreichte Objektivität dürfte nicht ohne Wert sein. Auch verdient wohl die Thatsache Beachtung, dass die Untersuchungen von einem Bakteriologen von Fach ausgeführt sind.

## II.

## Zeit des Eintrittes der Reaction.

Wie schon erwähnt, hob *Widal*, als er die Verwertung der Agglutination der Bakterien zur Serodiagnose des Abdominaltyphus vorschlug, als Hauptvorteil dieser Methode hervor, dass durch sie die Frühdiagnose des Typhus gesichert werde. 43 Typhusfälle, bei denen wir in den verschiedensten Krankheitsstadien die Reaction anstellten, zeigten bezüglich der Zeit des Eintrittes derselben folgendes Verhalten. Da die Patienten zumeist erst in vorgerückterem Stadium in Behandlung traten, konnte die Reaction nur bei einem in der 1. Woche, nämlich am 7. Tage, angestellt werden. Sie war bei Verdünnung von 1 : 50 negativ. Ein am 8. Tage zuerst untersuchter Patient zeigte bei 1 : 32 ebenfalls noch negative, hingegen drei Andere am 9. Tage deutlich positive Reaction und zwar 2 bei 1 : 40, der Andere bei 1 : 50. Von den nach dem 9. Krankheitstage gemachten Proben waren in der 2. Woche von 20 noch 3, nämlich am 10. (1 : 50), 11. (1 : 32) und 14. Tage (1 : 50), von 21 Untersuchungen in der 3. Woche 4 und zwar je 2 am 16. (1 : 32 bezw. 1 : 50) und am 19. Tage (1 : 40 bezw. 1 : 50), von 7 in der 4. Woche eine am 25. Tage (1 : 50), von 2 in der 5. Woche ebenfalls eine am 31. Tage (1 : 32) negativ, und endlich gab eine am 37. Krankheitstage ausgeführte Reaction selbst noch bei Verdünnung von nur 1 : 5 ein negatives Resultat.

Geht nun auch aus diesen Beobachtungen in Uebereinstimmung mit den gleich zu erwähnenden Erfahrungen vieler Anderer hervor, dass die *Gruber - Widal*'sche Reaction nicht, wie anfangs von vielen Seiten erwartet wurde, eine unanfechtbare Frühdiagnose des Abdominal - Typhus gestattet, so giebt es doch immerhin manche Fälle, in denen die Serumreaction recht früh eintritt, wenn auch die vorhandenen Angaben der früheren Autoren nicht alle verwertbar sind, weil die Bestimmung des Krankheitstages wegen des immer etwas zweifelhaften Beginnes unsicher ist, und nachdem Veröffentlichungen für die Annahme der Frühdiagnose verwertet sind, in denen der Verdünnungsgrad zu gering ist. So berichten z. B. *Catrin* (66) und *Weinberg* (360) über positive Reaction am 4. Krankheitstage bei Verdünnung von nur 1 : 10 und *Du Mesnil de Rochemont* (241) über ebensolche am gleichen Tage bei 1 : 40. Am 5. Tage beobachteten *Weinberg* bei 1 : 10, *Gruber* (164) bei 1 : 32 positive Reaction. In der ersten Woche fanden sie *Biggs* und *Park* (34) bei einer Verdünnung von 1 : 10 in $^2/_3$, bei 1 : 40 in mehr als der Hälfte der Fälle, *Hoffmann* (184) bei 1 : 25 im gleichen Krankheitsstadium 16 Mal. Andere Mitteilungen, wie die von *Fränkel* (140) über Eintritt der Reaction schon am 2., die von *Thompson* (342), *Greene* (158), *Elsberg* (125), *Villiès* und *Battle* (353) am 4. Tage der Krankheit, enthalten keine genauen Angaben über die Verdünnung. Von den Berichten über frühzeitigen Eintritt der Reaction auch bei Anwendung einer starken Verdünnung sei der von *Du Mesnil de Rochemont* erwähnt, der einmal am 5. Tage bei Verdünnung von 1 : 100 makroskopisch positive Reaction erhielt. Doch liegt auch eine grosse Zahl von Berichten über verspäteten Eintritt der Reaction vor. Es findet sich allerdings nur eine Mitteilung, die ein ähnlich ungünstiges Ergebnis bezüglich der Zeit des Eintrittes, ja ein noch ungünstigeres verzeichnet, als es sich aus unseren Beobachtungen ergiebt. Es ist dies ein Bericht *Gruber's* (164) über die von ihm bei 33 sicheren Typhusfällen in der Verdünnung von 1 : 32 angestellte Serodiagnose. Während von den 22 bei uns in der 2. Krankheitswoche untersuchten Typhusfällen 4 negative Reactionen lieferten = 18,2 %, erhielt *Gruber* in derselben Krankheitszeit sogar 46,2 % negative Reactionen. Von unseren 28 nach der 2. Woche untersuchten Fällen gaben 4 negative Reactionen = 14,3 %. Die 13 Untersuchungen *Gruber*'s aus dieser Zeit sind

zu 23 % negativ. Nur bei 4 Patienten, bei denen die Reaction am 5., 8., 14. und 20. Tage negativ war, konnte *Gruber* sie zum 2. Male, nämlich am 30., 33., 39. und 74. Tage anstellen und fand sie dann positiv.

Ausserdem seien noch folgende Mitteilungen erwähnt. Trotz wiederholter Untersuchung fanden positive Reaction in je einem Falle *Stern* (330) erst am 16., *von Leube* (222) am 18.—19., *Widal* (387) am 22., *Pick* (291) am 34. Krankheitstage. Ein Fall von *Bensaude* (29) zeigte am 18. Tage negative und am 39. positive Reaction.

Von besonderem Interesse ist, dass die Reaction mitunter erst während der Entfieberung, ja selbst nach Ablauf der Krankheit in der fieberfreien Zeit auftritt (*Kolle* 209, *Biggs* und *Park* 34, *Widal* und *Sicard* 387, *Blumenthal* 37). In je einem Falle von *Thoinot* und *Cavasse* (339) und von *Breuer* (47) fand sich die Reaction zum ersten Male während eines Recidives. *Lichtheim* (226) beobachtete einen Typhus, der erst in der fieberfreien Zeit nach einem Recidiv zum ersten Male positive Serumreaction lieferte.

Unter unseren Fällen befindet sich ebenfalls einer, bei dem erst nach der Entfieberung die Reaction positiv wurde. Es handelte sich um ein 18jähriges Mädchen mit mittelschwerem Typhus von kurzer Dauer, bei dem die Reaction am vorletzten fieberhaften Tage noch negativ, hingegen am 5. Tage nach der Entfieberung bei 1:50 und zwar sofort positiv war.

Diese letzteren Beobachtungen sind auch nicht ohne theoretischen Wert. Sie sprechen nämlich dafür, dass die Reaction nicht eine „Infectionsreaction“ ist, denn dann müsste sie, wie *Gruber* (164, pag. 481) bemerkt, den Eintritt der Infection sofort anzeigen und mit dem Absterben der Parasiten erlöschen. Bekanntlich sieht *Widal* die Reaction lediglich als eine Zeichen der Infection an, während *Gruber* die Agglutination als eine „Immunitätsreaction“ bezeichnet. Dass die Reaction in Beziehung zum Immunisirungsvorgange steht, darauf weisen ausserdem auch die Fälle hin, in denen die vorhandene Agglutinationskraft mit dem Abklingen der Infectionserscheinungen am Ende der Krankheit nicht ab-, sondern zunimmt. Wir konnten dies in folgendem Falle beobachten:

Ein 11jähriger Knabe mit mittelschwerem Typhus zeigte am 14. Krankheitstage bei Verdünnung von 1:50 erst nach einer Stunde schwach positive Reaction. Am folgenden Tage begann die Entfieberung, die am 21. Tage voll-

endet war. Zwei Tage zuvor, also am 19. Krankheitstage, trat, bei gleicher Verdünnung wie früher, sofort stark positive Reaction ein. Das Agglutinationsvermögen hatte also während der Entfieberung stark zugenommen.

Aehnliche Beobachtungen berichten *Förster* (138) und *Widal* und *Sicard* (387). Nach *Levy* und *Gissler* (225) und *Craig* (97) findet sich das stärkste Agglutinationsvermögen in der Regel am Ende der Krankheit und in der Reconvalescenz.

Sprechen alle diese Beobachtungen auch dafür, dass die Reaction nicht nach *Widal* als eine „Infectionsreaction", sondern nach *Gruber* als eine „Immunitätsreaction" zu betrachten ist, so widerspricht es dieser Anschauung nicht, dass, wie aus den pag. 16 ff. erwähnten Arbeiten hervorgeht, die Agglutinine nicht die eigentlichen immunisirenden Stoffe selbst sind, sondern nur gelegentlich der Immunisirungsvorgänge im Körper gebildet werden, ohne dass aber ihre Menge zu dem Grade der erreichten Immunität, d. h. zu der Menge der gebildeten baktericiden oder lysogenen Körper in einem bestimmten Verhältnisse steht.

Bezüglich unserer oben angeführten negativen Reactionen sei noch erwähnt, dass dieselben sich auf zusammen 7 Typhusfälle beziehen, und dass bei zweien von diesen die Reaction dauernd negativ blieb, bei den 5 anderen aber später positiv wurde. Die negativen Reactionen fallen in diesen fünf Fällen auf den 7., 8., 10., 16. und 19. Tag, die späteren positiven auf den 13., 14., 13., 22. und 26. Tag.

Da eine der wichtigsten Fehlerquellen der Serodiagnose des Typhus in der Möglichkeit beruht, dass eine positive Reaction auch von einem überstandenen Typhus herrühren kann, ist letztere gerade dann von besonderem Werte, wenn ihr, wie in unseren eben angeführten 5 Fällen, eine negative Serumprobe vorangeht. Es ist das Verdienst *von Leube*'s, zuerst auf die diagnostische Bedeutung dieser Thatsache hingewiesen zu haben.

*Von Leube* stellte in der Sitzung der physikalisch-medicinischen Gesellschaft zu Würzburg am 8. Februar 1898 den Satz auf, dass „gerade in dem ursprünglichen Fehlen und späteren unzweifelhaften Erscheinen der *Gruber-Widal*'schen Reaction ihre Hauptstärke als eines differential-diagnostischen Hülfsmittels zur sicheren Erkennung des Typhus liegt".

## III.

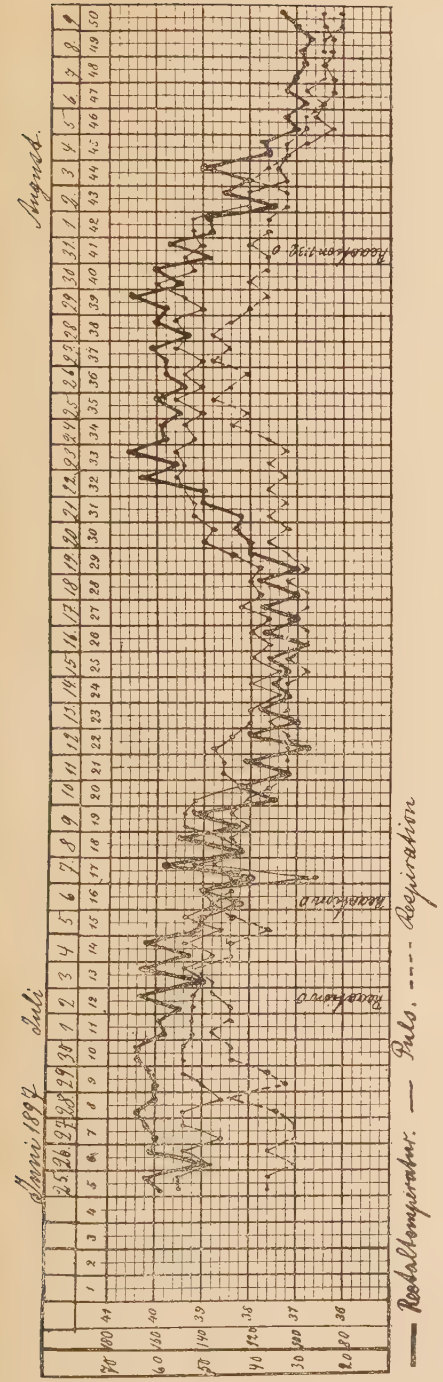
## Dauernd negative Reaction bei Unterleibstyphus.

Die Ungesetzmässigkeit des zeitlichen Auftretens der Reaction legt schon die Vermutung nahe, dass auch sichere Typhusfälle vorkommen mögen, in denen die Reaction sowohl während der ganzen Krankheit, als auch nach derselben dauernd fehlt. Verschiedene Autoren haben allerdings geglaubt, diese Möglichkeit ausschliessen zu dürfen. So schreiben *Levi* und *Gissler* (225): „Sie findet sich konstant bei Typhus.“ Nach *Chantemesse* (68) „bewährte sie sich stets als untrügliches Zeichen.“ *Delépine* (104) glaubt, „dass bei exakter und vorschriftsmässiger Anwendung derselben die Resultate absolut beweiskräftig seien.“ *Ziemke* (398 April 1897) betont, „dass nach dem bisher vorliegenden Beobachtungsmateriale kein sicherer Typhusfall mit negativem Resultate vorhanden ist. In gleichem Sinne spricht sich *Siegert* (316, März 1897) aus.

Wie schon angedeutet, befinden sich nun aber unter unseren Typhusfällen zwei mit dauernd negativer Reaction. Die Krankengeschichten beider sind nebst den zugehörigen Kurven im Auszuge kurz folgende:

1. Elise J., 6 Jahre alt, trat am 25. VI. 1897 wegen bereits seit 4 Tagen bestehendem Unwohlsein mit Fieber in poliklinische Behandlung. Der Vater der Patientin war im März und April desselben Jahres wegen eines schweren Typhus von uns behandelt worden; die Mutter befand sich noch in der Reconvalescenz einer mittelschweren im April desselben Jahres begonnenen Typhuserkrankung. Also drei Fälle von Abdominaltyphoid in rascher Folge in einer Familie! Die mit dem Blute der Mutter, welche früher nie Typhus gehabt hatte, 10 Monate nach der Erkrankung, nämlich am 13. II. 1898, angestellte *Gruber-Widal*'sche Probe war in der Verdünnung von 1 : 40 innerhalb 10 Minuten stark positiv. Am 1. XI. 1898 wurde die Probe mit dem Blute der Mutter nochmals angestellt und zeigte sich in einer Verdünnung von 1 : 50 innerhalb 10 Minuten deutlich positiv. Die am 13. II. 1898, also ungefähr ein Jahr nach der Erkrankung, beim Vater angestellte Serumreaction gab allerdings kein positives Resultat mehr. Abgesehen also davon, dass beide Eltern alle klinischen Zeichen des Abdominaltyphus geboten, wurde die Diagnose wenigstens bei der Mutter auch durch die nachträglich zweimal ausgeführte unzweideutig positive Serumreaction bestätigt.

Die 6 Jahre alte Patientin selbst, die ausser schwerer Rachitis früher nie ernstlich krank gewesen war, hatte während der Erkrankung der Eltern bei denselben verbleiben müssen.

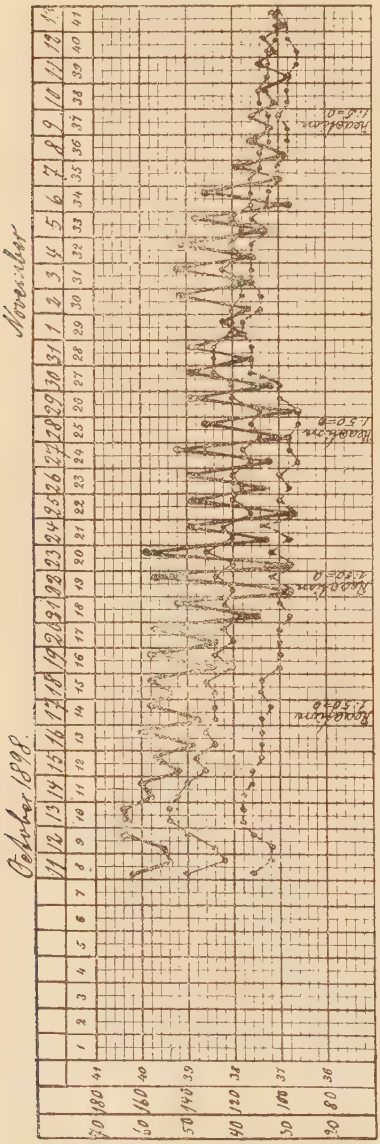



Indem ich auf die Kurve verweise, beschränke ich mich darauf, zu erwähnen, dass die Patientin bei im Uebrigen normalem Organbefunde alle klassischen Zeichen des Typhus hatte, Milzschwellung, Roseola, Bronchitis, Typhusstühle, geringe Benommenheit, positive Diazoreaction etc. Am 2. Juli, dem 12. Krankheitstage, wurde zum ersten Male die *Gruber-Widal*'sche Reaction angestellt und zwar, wie damals von verschiedener Seite (*Widal* und *Sicard* 383, *Pick* 221, *Phuhl* 292) empfohlen, wurde, mit angetrocknetem Blute. Dieselbe war negativ. Nach vier Tagen wurde deshalb die Reaction in derselben Weise wiederholt, wiederum mit negativem Resultate. Die Patientin entfieberte sich nun in typischer Weise bei fast völliger Rückbildung der Milzschwellung und der übrigen Krankheitszeichen. Doch nach etwa 6 fieberfreien Tagen stellte sich ein Recidiv ein (cf. Temp.-Kurve) mit neuen Roseolen und abermaliger Milzvergrösserung etc. Am 31. Juli, dem 14. Tage des 18tägigen Recidives, wurde nochmals die *Gruber-Widal*'sche Probe ausgeführt. Dieselbe wurde dieses Mal in der gewöhnlichen Weise mit Blutserum bei einer Verdünnung von 1 : 32 angestellt, blieb aber ebenfalls negativ. Mit dem Ablaufe des Recidives schwand auch die Milzvergrösserung, und es trat eine normale Reconvalescenz ein. Am 13. Februar 1898, 6 Monate nach Ablauf der Krankheit, wurde das Blut des völlig gesund gebliebenen Kindes abermals nach *Gruber-Widal* bei 1 : 40 untersucht, zum vierten Male mit gleich negativem Erfolge.

2. Franz G., $1^1/_4$ Jahr alt. Der 3 Jahre alte Bruder des Patienten befindet sich seit dem 16. IX. 1898 wegen eines unzweifelhaften Abdominaltyphus mit positiver Serumreaction in poliklinischer Behandlung.

In der in der Wohnung nebenan auf demselben Flure wohnenden Familie

St. ist die 33 jährige Frau Kath. St. seit dem 29. IX. 1898 wegen Abdominaltyphus mit positiver *Gruber-Widal*'scher Reaction in diesseitiger Behandlung. Ein Kind letzterer, Gertrud St., 5 Monate alt, starb am 16. X. 1898. Die Sektion ergab Abdominaltyphoid.




Patient selbst ist bei Uebernahme der Behandlung am 17. X. 1898 seit 7 Tagen unwohl, leidet an Appetitlosigkeit, ziemlich starkem Husten mit Fieber. Bis dahin ist er nie krank gewesen. Durch die Kurve im Verein mit während der Beobachtung auftretender Milzschwellung, Roseola, positiver Diazoreaction, Bronchitis etc. ist die Erkrankung beim Fehlen anderweitiger Organveränderungen hinlänglich als Abdominaltyphus charakterisiert. Die am 17. Oktober, dem 14. Krankheitstage, bei Verdünnung von 1:50 zum ersten Male angestellte Serumreaction ist völlig negativ. Am 19. und 25. Krankheitstage wird die *Gruber-Widal*'sche Reaction in gleicher Weise wiederholt, jedoch beide Male mit negativem Ergebnis. Am 37. Krankheitstage, dem 2. fieberfreien Tage, wird die Reaction bei einer Concentration von 1:5 ausgeführt. Doch selbst nach $1^1/_2$ Stunden sind noch alle Bacillen beweglich, und es ist auch nicht die geringste Spur von Agglutination zu bemerken. Patient macht nunmehr eine sehr schnelle Reconvalescenz durch und zeigt andauernd das beste Wohlbefinden. Am 4. Dezember, also dem 26. fieberfreien Tage, wird die Reaction zum 5. Male angestellt und zeigt bei 1:50 wieder völlig negatives Verhalten.

Es handelt sich also hier um zwei Erkrankungen, die klinisch sicher als Typhus charakterisiert sind. Die Temperaturkurve ist in beiden Fällen eine typische. Milzschwellung, Roseola, Diazoreaction in beiden Fällen. Das Fehlen einer ausgesprochenen Pulsverlangsamung erklärt sich durch das Alter

der Patienten. Im ersten Falle sind auch typische Stuhlentleerungen beobachtet. Dazu kommt nun noch in beiden Fällen die ätiologische Begründung der Diagnose. Die gleichzeitigen Typhen der Familienmitglieder beider Patienten bezw. der Bewohner desselben Flures sind zudem auch durch den zweifellos positiven Ausfall der *Gruber-Widal*'schen Probe, in einem Falle auch durch die Sektion bestätigt.

Auch von Anderen liegt eine Anzahl von Berichten über Typhusfälle mit ständig negativer Reaction vor. Einzelne von diesen sind durch den Nachweis der Eberth'schen Bacillen im Blute des Kranken sichergestellt, so 2 Beobachtungen von *Antony* und *Ferré* (15), je eine von *Widal* und *Sicard* (387, pag. 424) und von *Biggs* und *Park* (34). In anderen Fällen fand die trotz ständig negativer Serumreaction auf Abdominaltyphoid gestellte Diagnose durch die Sektion Bestätigung. Hierbei ist nun freilich zu berücksichtigen, dass die Agglutinationskraft bei längerer Dauer des Lebens sich immerhin noch hätte einstellen können. In dem einen Falle, den *Stadelmann* (326) mitteilt, trat der Exitus in der dritten Woche, in einem 2., von *Artaud* und *Baryon* (19) berichteten, schon nach 14 tägigem Verlaufe ein. Ferner beobachteten noch *Pelon* (270 a) einen und *Curschmann* (99, pag. 406) 2 derartige Fälle. Bei den beiden letzteren wurden die Proben in der 2. und 3. Woche mehrmals angestellt (*Reissner* 297, pag. 49).

Ueber dauernd negativen Befund bei durch den klinischen Verlauf sicher gestellten Typhen berichten in je einem Falle *Haushalter* (cit. *Couture* 96, pag. 67), *Morillo* (248), *Fürbringer* (148), *Cabot* (62), *Johnston* und *Taggart* (198). Unter 105 Fällen von Abdominaltyphoid erhielten *Colville* und *Donnan* (77) in 2, *Thompson* (341) unter 163 in 6, *Fison* (133) unter 81 in 8, *Beco* (25 a) unter 16 in 5 Fällen nur negative Reaction.

Es ist nicht auffällig, dass eine Anzahl sicherer Typhusfälle beobachtet worden ist, bei denen die Agglutinationskraft zwar vorhanden war, jedoch während der ganzen Krankheit eine so niedrige blieb, wie sie auch öfters bei normalen Individuen gefunden wurde. Bei 2 Typhuskranken hat *Hädke* (175) z. B. negative Resultate mit einer Verdünnung von 1 : 25 erhalten und positive bei einem Verhältnisse von 1 : 10. *Achard* (5) berichtet über einen Typhusfall, bei dem der Agglutinationswert

am 20. Tage 1 : 12, am 22. 1 : 20 und am 24. und 26. nur 1 : 10, *Bensaude* (29, pag. 92) über einen anderen, dessen Agglutinationswert am 6. Tage der Entfieberung 1 : 20, am 29. und 32. Krankheitstage nur 1 : 10 betrug. Bei einem mit Miliartuberculose complicirten Typhusfalle erhielten *Guinon* und *Meunier* (172) niemals in stärkerer Verdünnung, als 1 : 20 eine positive Reaction. Unter 7 sicheren Typhusfällen fand *Kühnau* (214) bei einem dauernd nur bei Verdünnung von 1 : 20, bei einem andern, der auch bakteriologisch sicher gestellt ist, am 9., 17., 33. Krankheitstage und am 18. Tage der Entfieberung stets nur bei 1 : 30 positive Reaction. Sein hochwirksames Normalserum agglutinirte hingegen noch unter denselben Bedingungen dieselben Kulturen im Verhältnis von 1 : 50.

Wenn nun auch die hier angeführten Beobachtungen nur eine geringe Zahl darstellen, gegenüber der gewaltigen Menge der veröffentlichten positiven Resultate bei Typhus, so geht aus ihnen doch hervor, dass das Ausbleiben der Agglutination in zweifelhaften Fällen diagnostisch nur mit grösster Vorsicht verwertet werden darf.

---

## IV.

## Positive Reaction bei anderen Krankheiten.

Während die Erkenntnis, dass das Fehlen der Reaction auch bei bereits längerem Bestehen einer Krankheit keinen sicheren Beweis gegen Typhus bildet, schon bald nach *Widal*'s Veröffentlichung eine allgemeine geworden ist, wurde andererseits lange Zeit hindurch auch von berufenster Seite die Ansicht vertreten, dass eine einwandsfreie positive Reaction für Typhus beweisend sei, falls der Patient nicht schon früher einen solchen überstanden habe. So behaupten *Widal* und *Sicard* (387), „dass der positive Ausfall einer nach allen gegebenen Regeln genau ausgeführten Reaction als sicheres Zeichen dieser Erkrankung gelten kann“. „Ein einwandsfrei beobachteter Fall“, schreibt *Stern* (331), „in dem die Serodiagnostik unter Berücksichtigung

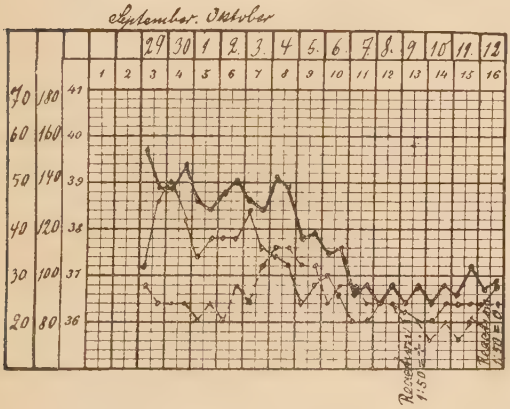
der hier besprochenen Fehlerquelle (Verdünnung von weniger als 1 : 50) angestellt, ein positives Resultat ergeben hätte, während später mit Sicherheit Typhus auszuschliessen gewesen wäre, ist meines Wissens trotz den bereits zahlreichen Untersuchungen nicht bekannt gegeben worden". *Péchêre* (270) glaubt, dass positive Reaction bei 1 : 25, *Kolle* (209) bei 1 : 30, *Grünbaum* (169) bei 1 : 33 einen sicheren Beweis für Typhus liefere. *E. Fränkel* (142) und Andere sprechen sich in ähnlichem Sinne aus.

Dem gegenüber sei es gestattet, über 2 von uns beobachtete Fälle kurz zu berichten.

1. Katharina E., 40 Jahre alt, hat vor 18 Jahren einen mittelschweren Typhus durchgemacht. Seit 10 Monaten leidet sie an Enteritis membranacea.

Am 29. IX 1898 erkrankte sie plötzlich mit Schüttelfrost und litt seitdem an Fieber, Kopfschmerz, leichtem Husten und Schmerzen in der linken Seite. Der Stuhlgang war angehalten.

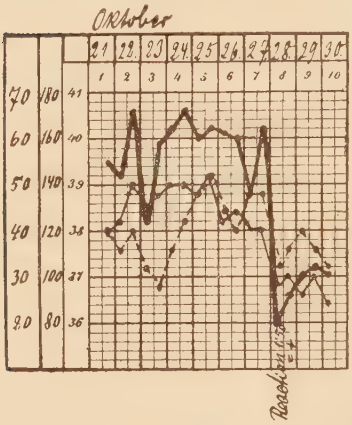
Am 1. X. 98 suchte sie die Hilfe der Poliklinik nach. Abgesehen von einer besonders die unteren Lungenpartieen betreffenden Bronchitis, zeigte sie zunächst keinen objectiven Befund. Am 3. X. jedoch liess sich links hinten unten ein grosser pneumonischer Herd nachweisen. Am 5. X. trat im Urin ungewöhnlich starke Diazoreaction auf, die bis zum 9. X. einschliesslich in gleicher Stärke andauerte, um am folgenden Tage plötzlich zu verschwinden. Am 9. X. wurde die *Gruber-Widal*'sche Reaction angestellt und war im Verhältnis von 1 : 50 nach 10 Minuten stark positiv. Nach dem Abfall des Fiebers (cf. Kurve) bildete sich der pneumonische Herd in der üblichen Weise schnell zurück. Ueberhaupt verlief die Erkrankung in jeder Hinsicht, besonders auch was die schnelle Reconvalescenz angeht, als croupöse Pneumonie ohne irgendwelche Complication. Am 12. X. wurde nochmals in gleicher Weise die Serumreaction ausgeführt, diesmal jedoch mit völlig negativem Resultate.




2. Anna H, 9 Jahre alt. Patientin hat vor einem Jahre „rote Flecken" gehabt; ob dieselben Masern oder Scharlach gewesen, lässt sich nicht mehr feststellen. Sonst soll sie nie ernstlich krank gewesen sein, speciell nie Typhus gehabt haben.

Das Kind, das sich bis dahin völlig wohl befunden, noch am Morgen sein Frühstück mit bestem Appetit verzehrt hatte, klagte plötzlich am 21. X. 98, als

es mittags aus der Schule heimkehrte, über starke Kopfschmerzen, Müdigkeit und Uebelkeit. Es trat einmaliges starkes Erbrechen ein und hohes Fieber. Nachmittags trat Patientin, die auch über Schmerzen in der linken Seite klagte, in poliklinische Behandlung. Abgesehen von diffuser Bronchitis war während der Krankheit eine Organveränderung nicht nachweisbar. Doch zeigte sich am zweiten Krankheitstage Herpes febrilis labialis. Der Urin enthielt andauernd kein Albumen und gab trotz häufiger Untersuchung keine positive Diazoreaction. Mit der am 8. Krankheitstage sich einstellenden kritischen Entfieberung (cf. Kurve) trat auch sofort dauerndes Wohlbefinden bei der bis dahin ziemlich stark ergriffenen Patientin ein. Am 8. Krankheitstage wurde die *Gruber-Widal*'sche Reaction angestellt und ergab bei Verdünnung von 1 : 50 innerhalb 30 Minuten ausgesprochen positives Resultat. Nach 24 Stunden wurde das Praeparat nochmals kontroliert, und jetzt waren die vorher agglutinirten Bacillen zum grössten Teile wieder frei beweglich. Am 14. XI. 1898, 17 Tage nach der Entfieberung, wurde die Reaction wiederholt, blieb diesmal aber völlig negativ.




Trotz der in beiden Fällen zweifellos positiven Reaction fehlen also nicht nur alle verlässlichen Zeichen, die zur klinischen Diagnose des Typhus abdominalis berechtigen, sondern es lässt sich auch in Rücksicht auf den gesamten Verlauf diese Krankheit geradezu sicher ausschliessen. In beiden Fällen keine Roseola, keine Milzschwellung, ganz akuter Beginn, bei der Frau mit Schüttelfrost, mit Erbrechen beim Kinde, kritischer Temperaturabfall ohne Wiederansteigen im 2., etwas verlangsamte, aber doch so schnelle Entfieberung im ersten Falle, dass dieselbe mit der Annahme eines gleichzeitigen Typhus unvereinbar ist. Im 2. Falle auch keine Diazoreaction, hingegen Herpes labialis, der bekanntlich, wenn er auch hier und da beim Typhus beobachtet wird — *Roemheld* fand ihn unter 117 Typhen der Heidelberger Kinderklinik zweimal — an sich direkt gegen die Diagnose Typhus abdominalis spricht. Durch den pneumonischen Herd, den akuten Beginn mit Schüttelfrost, die schnelle Entfieberung ist der erste Fall als einfache croupöse Pneumonie charakterisiert. In dem anderen Falle lässt sich leider eine sichere Diagnose nicht stellen, doch wird auch bei diesem durch den akuten Beginn mit Erbrechen, den Herpes labialis und den kritischen

Temperaturabfall eine croupöse Pneumonie mit centralem Sitze sehr wahrscheinlich gemacht.

Besondere Beachtung verdient, dass das Agglutinationsvermögen in beiden Fällen sofort nach der Krankheit wieder verschwunden ist. Vielleicht findet unter gewissen Bedingungen durch nichttyphöse Erkrankungen eine Steigerung des nichtspecifischen Agglutinationsvermögens des normalen Blutes statt, wie auch ja die auf der Gegenwart der Alexine beruhende nicht specifische „natürliche Widerstandsfähigkeit“ *Buchner*'s (58) gegen irgend eine Infection sich durch künstliche Einführung verschiedenartiger Bakterien (*Emmerich* 126, *Bouchard* 45, *Kraus* und *Buswell* 213) steigern lässt. Das schnelle Verschwinden der Agglutinationskraft in unseren beiden eben beschriebenen Fällen würde dann analog sein dem Verhalten der gesteigerten natürlichen Widerstandsfähigkeit, die nach *Pfeiffer* und *Issaeff* (282) ebenfalls nur von sehr kurzer Dauer ist.

Auffallend ist noch beim ersten Falle, dass die positive Serumreaction zusammenfällt mit einer selten starken Diazoreaction, und dass der negative Ausfall beider Reactionen ebenfalls zeitlich zusammentrifft. Hieraus einen Schluss auf einen reciproken Zusammenhang beider Reactionen zu ziehen, wozu besonders die Entdeckung von *Malvoz* (232), dass gewisse Azokörper und zwar das Safranin und Vesuvin in sehr starker Verdünnung agglutinirend auf Typhusbacillen und zwar ausschliesslich auf diese wirken, verleiten könnte, scheint jedoch nicht berechtigt. Wir haben nämlich in einer Reihe von Kontroluntersuchungen an poliklinischen Patienten bei den verschiedensten fieberhaften Krankheiten mit starker Diazoreaction des Harnes, worauf an dieser Stelle nicht ausführlicher eingegangen werden soll, die *Gruber-Widal*'sche Reaction immer negativ gefunden, wie ja selbst nicht selten während des Typhusverlaufes, besonders in der ersten Woche, in der die Diazoreaction häufig schon vorhanden, die Serumreaction aber noch fehlt, eine starke Diazoreaction mit negativer Serumreaction zusammenfällt.

Wäre die Serumprobe im ersten Falle nicht sobald wiederholt und alsdann negativ gefunden worden, so wäre die positive Reaction während der Krankheit lediglich als die Folge des vor 18 Jahren von der Patientin überstandenen Typhus angesehen worden. Daraus ergiebt sich, dass eine während einer fieber-

haften Erkrankung gefundene positive Reaction nicht ohne Weiteres mit einem früher überstandenen Typhus erklärt werden kann.

Von den in der Literatur sich findenden Berichten über positive Reaction bei sicher nicht typhösen Erkrankungen und bei Ausschluss eines Typhus in der Anamnese, sind weitaus die meisten, wie die Mitteilungen von *Ferrand* (131), *Jetz* (191), *Courmont* (88), *Da Costa* (81), *Block* (36), *Elsberg* (125), *Gerloczy* (151), *Thomas* (340), *Thompson* (341), *Stern* (331), *Ziemke* (395), *Biggs* und *Park* (34), *Colville* und *Donnan* (77), nicht recht verwertbar, weil in einem Teil der Fälle die Verdünnung nicht angegeben und in den übrigen dieselbe eine so geringe ist, dass diesen Reactionen nach den heutigen Anschauungen eine diagnostische Bedeutung nicht zukommt. Wichtiger ist schon die Mitteilung von *Du Mesnil de Rochemont* (241), der bei Verdünnung von 1 : 30 mikroskopisch positive Reaction beobachtete in einem Falle, dessen Sektion eitrige Meningitis und ein Magencarcinom, keinen Typhus, ergab. In heute als genügend geltender Verdünnung erhielt *Urban* (348) bei 2 Fällen von Hirnhautentzündung positive Reaction und zwar das eine Mal bei einem 7jährigen Knaben mit Basilarmeningitis bei Verdünnung von 1 : 50. Im anderen Falle handelte es sich um ein 6jähriges Mädchen, das an Cerebrospinalmeningitis litt und bei 1 : 60 noch positive Reaction zeigte. Letztere vollzog sich bei beiden innerhalb 2 Stunden. Typhus hatten sie früher nicht durchgemacht. Die wichtigste Beobachtung dieser Art ist aber die von *van Oordt* (267). Ein seit 3 Wochen erkrankter 50jähriger Taglöhner trat unter zunächst typhusverdächtigen Erscheinungen ins Spital. Nach einigen Tagen zeigten sich jedoch unverkennbare Symptome von Meningitis, und am 9. Tage der Beobachtung erfolgte der exitus letalis. 3 Tage zuvor hatte die Serumreaction „mikroskopisch und makroskopisch deutlich positive Reaction bei Verdünnung im Röhrchen von 1 : 30 und 1 : 40“ ergeben. Die Sektion ergab eiterige Cerebrospinalmeningitis. Typhusbacillen wurden bei der eingehenden bakteriologischen Untersuchung nicht gefunden.

Wenn auch diesen Beobachtungen eine ungemein grosse Zahl von Berichten über negativ ausgefallene Kontrolproben bei Nichttyphösen gegenüber steht, so zeigen erstere doch, dass auch bei Ausschluss eines früheren Typhus eine selbst unter Berück-

sichtigung aller Kautelen erhaltene positive Reaction keine absolute Beweiskraft für Typhus besitzt, dass vielmehr auch in diesem Falle noch die übrigen klinischen Zeichen bei der Stellung der Diagnose berücksichtigt werden müssen. Allerdings gilt dies zunächst blos für die Verdünnung von 1 : 50.

---

## V.

## Beziehungen der Reaction zu einzelnen Symptomen, zu der Schwere, der Dauer und der Prognose des Falles.

Die Ungleichmässigkeit der Reaction bei den einzelnen Individuen, sowohl bezüglich der Zeit ihres ersten Auftretens, als auch ihrer Intensität während des Krankheitsverlaufes, legt die Frage nahe, ob denn diese scheinbare Regellosigkeit durch Faktoren bedingt sei, die unserer Beurteilung zur Zeit zugängig sind. Als solche kämen nun einmal in Frage etwaige konstante Beziehungen der Agglutination zu dem Auftreten oder Fehlen des einen oder anderen specifischen Typhussymptomes, zur Höhe des Fiebers, zu der Schwere der Intoxikation, der Dauer der Krankheit bezw. des Fiebers, dem Auftreten eines Recidives etc. Andererseits könnte die Agglutination beeinflusst sein durch das Alter des Patienten, seinen Ernährungszustand, den etwaigen Einfluss bestehender älterer Erkrankungen, besonders solcher, die mit Autointoxikation verlaufen, durch die Komplikationen des Typhus selbst oder auch anderer Infectionen, durch den Einfluss von Medikamenten etc.

Um unsere Beobachtungen zur Beurteilung dieser Fragen zu verwerten, ist es zunächst nötig, festzustellen, nach welchen Gesichtspunkten bei unseren Typhusfällen die Stärke der Reaction zu bemessen ist. Die Beurteilung dieser hat sich zu richten einmal nach der verwendeten Verdünnung des Serums, dann, worauf *Stern* (331) zuerst bestimmt hingewiesen hat, nach der Zeit, in der sich die Bewegungshemmung und Agglutination der Bacillen vollzieht. Entsprechend den zu der jeweiligen Zeit über die Serodiagnostik vorliegenden Erfahrungen ist bei einem

kleinen Teile unserer Proben anfänglich die Reaction in der Verdünnung von 1 : 32, in einem anderen kleinen Teile in der von 1 : 40, in der Mehrzahl der Fälle aber in dem Verhältnisse von 1 : 50 angestellt worden. Da die Reactionen mit einzelnen Ausnahmen alle in gleicher Verdünnung ausgeführt worden sind, und zudem die wenigen in der Concentration von 1 : 32 bezw. 1 : 40 angestellten Proben sich ziemlich gleichmässig auf die der Beurteilung unterliegenden einzelnen Gruppen von Erkrankungen z. B. auf schwere und leichte Fälle, auf Erkrankungen bei Kindern und bei Erwachsenen u. s. w. verteilen, ist es, um die Stärke der Reactionen der einzelnen Krankheitsgruppen unter einander zu vergleichen, wohl berechtigt, dieselbe lediglich nach der Zeit zu bemessen, in der jedesmal ein bestimmtes, als sicher positiv geltendes Mass von Bewegungshemmung und Agglutination erzielt wurde. Wir bezeichnen nun, nur zum Zwecke des Vergleiches, bei den folgenden Erörterungen die Reactionen, welche nach 10 Minuten deutlich positiv waren, als starke, die, welche erst nach mehr als 10 Minuten positiv wurden, als schwache.

Mitteilungen über etwa beobachtete Beziehungen zwischen dem Eintritte und der Stärke der Reaction einerseits, dem Verhalten des einen oder anderen klassischen Typhussymptomes andererseits finden wir in der Literatur nicht. Nach unserer Erfahrung steht nur eines der letzteren, die relative Pulsverlangsamung, in Beziehung zur Höhe des Agglutinationswertes. Von den Patienten mit relativ verlangsamtem Pulse gaben 69,2 % eine starke Reaction und 30,8 % nur schwache, von den Kranken mit nicht verlangsamtem Pulse gaben nur 23,1 % eine starke und 76,9 % schwache Reaction. Die Fälle mit relativer Pulsverlangsamung zeigen also hiernach im Allgemeinen ein stärkeres Agglutinationsvermögen, als die Fälle, die mit einer der Höhe des Fiebers näherliegenden, höheren Pulsfrequenz verlaufen waren. Es ist diese Schlussfolgerung nicht etwa durch den Umstand bedingt, dass unter unseren Fällen eine grössere Anzahl von Kindertyphen ist, die sich bekanntlich durch häufiges Fehlen der relativen Pulsverlangsamung auszeichnen. Lässt man nämlich aus obiger Rechnung alle Kinder weg, so ergeben sich ungefähr dieselben Zahlenverhältnisse.

Zwischen der Höhe des Fiebers und der Stärke der Reaction lassen unsere Beobachtungen eine deutlich ausge-

sprochene Beziehung nicht erkennen, jedenfalls zeigen sie aber, dass die Agglutinationsstärke mit der Fieberhöhe keineswegs parallel geht. Von den Kranken nämlich mit einer im Mittel bei 40,0 in recto bezw. 39,5 in axilla oder höher liegenden Febris continua zeigten 52 %, von den Patienten mit zur Zeit der Continua niedrigerem Fieber 64,3 % starke Reactionen. Von sonstigen Autoren sprechen nur *Fison* (133) und *Gundi* (173) über die Beziehungen der Fieberhöhe zur Reaction und stellen eine solche in Abrede.

Die Aufmerksamkeit der Autoren hat sich schon in der ersten Zeit der Serodiagnostik der Frage zugewandt, ob die Zeit des Auftretens der Agglutinine und die Menge derselben im Zusammenhange stehe mit der Schwere der Infection. Wie schon erwähnt, wurde in 5 von unseren Fällen bei der ersten Untersuchung negatives, bei der 2. positives Resultat erhalten. Bei einem dieser Fälle lässt sich ein Urteil über die Schwere der Infection nicht abgeben, da schon im Beginne der Beobachtung die Complication der Perityphlitis das Krankheitsbild beherrschte. Die 4 anderen Fälle wurden am 7., 8., 10. und 16. Tage zum ersten Male, am 13., 14., 13. und 22. Tage zum 2. Male untersucht. Die beiden ersteren und der letztere Fall waren mittelschwere, der dritte ein schwerer. Unsere 8 „leichten" Fälle hingegen, von denen einer am 9., einer am 10. und zwei am 11. Tage, die übrigen allerdings erst später zum ersten Male untersucht wurden, ergaben stets sofort positives Resultat. Es sind also nicht gerade die leichten Fälle — wenn diese wenigen Beobachtungen einen Schluss erlauben —, die einen verspäteten Eintritt der Reaction zeigen, wie man es ja von vorneherein erwarten könnte, und es auch *Catrin* (66) und *Craig* (97) annehmen. *Widal* betonte schon auf dem Kongresse zu Nancy (Aug. 1896), dass die Zeit des Eintrittes der Reaction ohne Verhältnis zur Schwere des Falles sei. *Elsberg* (125) kommt an der Hand eines sehr grossen Beobachtungsmateriales zu demselben Schlusse.

Die Menge der gebildeten Agglutinine bezw. die Stärke der Reaction geht nach unseren Erfahrungen im Allgemeinen mit der Schwere der Erkrankung nicht parallel. Von unseren leichten Erkrankungen gaben nämlich 62,5 %, von den mittelschweren 47,6 %, von den schweren 58,3 % starke Reactionen. *Courmont* (32, 86) und *Craig* (97) schreiben indes milden Fällen

eine schwächere Reaction zu, als schweren. *Mills* (247) sagt, dass die Agglutinationswirkung mit der Schwere der Infection bis zu einem gewissen Grade wächst. Bei ganz schwerem Vergiftungszustand erscheint sie jedoch nach ihm sehr langsam, oder bleibt ganz aus. Die Agglutinationskraft ist gleichsam „gelähmt".

Die Mehrzahl der Autoren, *Stern* (331), *Scheffer* (312), *Förster* (138), *Widal* (367), *Thiroloix* (337), *Chantemesse* (68) etc., hat jedoch ebenso wie wir ein bestimmtes Verhältnis zwischen Schwere der Infection und Stärke der Serumreaction nicht feststellen können.

Auch die Fälle von ungewöhnlich hoher Agglutinationskraft zeichnen sich nicht durch Schwere der Infection aus. Der von uns beobachtete Fall mit einem Agglutinationswerte von 1 : 4000 war eine mittelschwere, zur Genesung führende Erkrankung. Von den 3 von *Widal* und *Sicard* (387) beschriebenen Fällen mit einem Agglutinationsvermögen von 1 : 5000, 1 : 8000 und 1 : 12000 waren der erste und 3. mittelschwere Typhen, der 2. war allerdings schwer und endete tötlich.

Auch zwischen der Dauer der Krankheit bezw. des Fiebers und der Stärke der Reaction ergiebt sich, falls Erkrankungen jeder Schwere berücksichtigt werden, keine konstante Beziehung. Bei unseren Fällen mit starker Reaction hat nämlich das Fieber im Mittel 24,2, bei denen mit nur schwacher 28,8 Tage gedauert.

Von unseren 6 Fällen mit Recidiven zeigte einer dauernd negative, 2 andere schwache, 3 hingegen starke Reactionen. Eine Beziehung zwischen Agglutination und dem Vorkommen von Recidiven lassen diese Beobachtungen also ebenfalls nicht erkennen.

Unsere Erfahrung, dass das prognostisch günstige Zeichen der relativen Pulsverlangsamung in der Regel zusammenfällt mit einer starken Agglutinationsfähigkeit, legt die Vermutung nahe, dass die Reaction in Beziehung zur Prognose stehe. Es erscheint dies noch besonders wahrscheinlich zufolge eines Vergleiches der Dauer der Krankheit mit der Stärke der Reactionen nur bei Fällen mit gleicher Schwere und ohne Complicationen, wie es unsere 21 mittelschwere Typhen sind. Bei 11 von diesen, die ein starkes Agglutinationsvermögen zeigten, dauerte das Fieber im Mittel 24,7 bei den 10 anderen mit nur schwacher Reaction hingegen 30,8 Tage. Unter Fällen von gleicher Schwere sind, hiernach wenigstens, die mit starker

Reaction im Allgemeinen die prognostisch günstigeren. Die Höhe der Agglutinationskraft scheint uns demnach bei gleichzeitiger Berücksichtigung der übrigen hier in Betracht kommenden Momente, vor allem aber der Schwere des Falles prognostisch verwertbar. Ceteris paribus wäre also hiernach bei einem Kranken mit leichten Allgemeinerscheinungen die Prognose bei schwacher Reaction zweifelhaft, bei starker verhältnismässig gut; bei einem Patienten mit schweren Infectionserscheinungen aber wäre sie bei schwacher Reaction schlecht, bei starker zweifelhaft. *Courmont* (93, 94) bezeichnet ebenfalls hohe Agglutinationskraft als von guter, wenig hohe als von schlechter Bedeutung. Der Hauptpunkt der Serumprognose ist nach ihm jedoch der Vergleich der Agglutinationskurve mit der Temperaturkurve und den Allgemeinerscheinungen, so dass nur, falls die Höhe der Agglutinationsfähigkeit der Schwere der Infection entspricht, die Prognose günstig gestellt werden darf. *Du Mesnil de Rochemont* (241) hält ebenfalls eine starke Reaction für prognostisch günstiger, als eine schwache. Doch *Catrin* (66) schien es, als ob die Prognose um so günstiger wäre, je später und je weniger deutlich die Reaction auftritt. Alle anderen Autoren, die sich über diesen Punkt geäussert haben, so *Widal* (367), *Scheffer* (312), *Hofmann* (184), *Levy* und *Gissler* (225), vertreten die Ansicht, dass zwischen der Reaction und der Prognose, der Schwere und Dauer der Krankheit keine bestimmten Beziehungen bestehen.

---

## VI.

## Verhalten der Reaction nach dem Typhus.

Zur Frage der Fortdauer der *Gruber-Widal*'schen Reaction nach dem Typhus haben wir durch Anstellung der Reaction an 51 Individuen, die zum Teil von uns in den letzten Jahren wegen Typhus behandelt wurden, zum Teil vor längerer Zeit einen solchen überstanden haben, einen Beitrag zu liefern gesucht. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in folgender Tabelle niedergelegt. Ausgeführt sind sie in der Verdünnung von 1 : 50. Nur 3, bei denen dies eigens erwähnt ist, sind im Verhältnis von 1 : 40 angestellt.

Von den verwendeten Zeichen bedeutet † positive, †† stark positive, — negative Reaction.

| | Name und Alter | Schwere der Krankheit | Reaction während der Krankheit | Zeit von dem Tage der Entfieberung bis zur Anstellung der Nachreact. | Reaction nach der Krankheit |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | B., Gg., 14 J. | schwer | 1 : 50, sofort †† | 22 Tage | nach 1 h † |
| 2. | H., Josef, 12 J. | mittel | 1 : 50, 30 Min. † | 25 Tage | nach 15 Min. † |
| 3. | G., Franz, 1¼ J. | mittel | — | 27 Tage | — |
| 4. | B., Andr., 11 J. | mittel | 1 : 50, sofort †† | 30 Tage | — |
| 5. | B., Anna, 8 J. | mittel | 1 : 50, 30 Min. † | 30 Tage | nach 15 Min. † |
| 6. | D., Josef, 6 J. | mittel | 1 : 50, 15 Min. † | 40 Tage | — |
| 7. | G., Gg., 3 J. | mittel | 1 : 50, 30 Min. † | 48 Tage | nach 1 h † |
| 8. | R., Magd., 44 J. | mittel | | 2 Monat | nach 1 h † |
| 9. | F., Dorothea, 18 J. | mittel | 1 : 50, sofort †† | 93 Tage | nach 30 Min. † |
| 10. | F., Karl, 10½ J | schwer | 1 : 80, sofort †† | 96 Tage | nach 1 h † |
| 11. | K., Peter, 38 J. | schwer | 1 : 40, 15 Min. † | 3½ Monat | nach 15 Min. †† |
| 12. | J., Elise, 6 J. | schwer | — | 193 Tage | (1 : 40) — |
| 13. | K., Anna, 53 J. | mittel | 1 : 40, 10 Min. † | 220 Tage | nach 1 h † |
| 14. | G., Gretchen, 17 J. | mittel | 1 : 40, 30 Min. † | 220 Tage | — |
| 15. | K., Anna, 42 J. | leicht | 1 : 40, 10 Min. † | 232 Tage | nach 1 h † |
| 16. | H., Karl, 34 J. | mittel | 1 : 40, 30 Min. † | 8 Monat | — |
| 17. | W., Anna, 7 J. | mittel | 1 : 4000, 30 Min. † | 239 Tage | nach 30 Min. † |
| 18. | H., Barb., 2 J. | leicht | 1 : 40, verzögert † | 242 Tage | — |
| 19. | M., Karl, 44 J. | leicht | 1 : 40, 10 Min. † | 244 Tage | — |
| 20. | H., Ludwig, 4 J. | leicht | 1 : 40, 15 Min. † | 248 Tage | — |
| 21. | M., Josef, 28 J. | leicht | 1 : 40, 10 Min. † | 249 Tage | nach 15 Min. † |
| 22. | B., Joh., 25 J. | leicht | 1 : 40, 10 Min. † | 254 Tage | nach 30 Min. † |
| 23. | W., Rosine, 33 J. | mittel | 1 : 32, sofort †† | 258 Tage | nach 1 h † |
| 24. | W., Robert, 2½ J. | mittel | 1 : 32, 15 Min. † | 258 Tage | — |
| 25. | M., Paul, 6½ J. | schwer | 1 : 40, 10 Min. † | 259 Tage | nach 15 Min. † |
| 26. | St., Anna, 13 J. | mittel | 1 : 32, 10 Min. † | 264 Tage | nach 20 Min. † nach 1 h †† |
| 27. | W., Anna, 4 J. | mittel | 1 : 32, 10 Min. † | 264 Tage | — |

| | Name und Alter | Schwere der Krankheit | Reaction während der Krankheit | Zeit von dem Tage der Entfieberung bis zur Anstellung der Nachreact. | Reaction nach der Krankheit |
|---|---|---|---|---|---|
| 28. | N., Anna, 5 J. | mittel | 1 : 32, 10 Min. schwach † | 280 Tage | nach 1 h † |
| 29. | R., Josepha, 57 J. | leicht | 1 : 40, 10 Min. † | 289 Tage | nach 15 Min. † |
| 30. | J., Therese, 29 J. | mittel | | 9 Monat<br>1 J. 5 Mon. | (1 : 40) nach 10 M. ††<br>1 : 50 nach 1 h ††<br>nach 15 Min. † |
| 31. | J., Robert, 31 J. | schwer | | 10 Monat | (1 : 40) — |
| 32. | S., Johann, 2½ J. | mittel | 1 : 32, 30 Min. † | 334 Tage | — |
| 33. | F., Johann, 57 J. | schwer | | 11 M. 13 T. | nach 30 Min. †† |
| 34. | H., Adam, 43 J. | schwer | | 14 Monat | nach 1 h † |
| 35. | H., Sabine, 30 J, | schwer | 1 : 32, sehr schwach † | 14 Monat<br>15½ Monat | nach 30 Min. †<br>nach 1 h † |
| 36. | W., Johann, 8 J. | schwer | | 2 Jahr 3 M. | — |
| 37. | J., Karl, 15 J. | mittel | | 3 Jahr | nach 1 h † |
| 38. | L., Peter, 37 J. | schwer | | 4½ Jahr | nach 1 h † |
| 39. | K., Eva, 17 J. | schwer | | 4¾ Jahr | nach 1 h schwach † |
| 40. | K., Elise, 42 J. | schwer | | 4¾ Jahr | — |
| 41. | K., Fanny, 18 J. | schwer | | 4¾ Jahr | nach 30 Min. † |
| 42. | Sch., Leonh., 40 J. | schwer | | 5 Jahr 1 M. | nach 30 Min. † |
| 43. | R. Marg., 30 J. | mittel | | 5¼ Jahr | — |
| 44. | K., Karl, 25 J. | mittel | | 10 Jahr | — |
| 45. | K., Elise, 55 J. | schwer | | 10 Jahr | nach 12 h verdächtig |
| 46. | Z., Friederike, 50 J. | schwer | | 10 Jahr | nach 12 h verdächtig |
| 47. | Z., Ulrich, 55 J. | leicht | | 10 Jahr | — |
| 48. | Z., Lina, 21 J. | schwer | | 10 Jahr | nach 1 h schwach † |
| 49. | R., Marg., 31 J. | mittel | | 15 Jahr | nach 1 h schwach † |
| 50. | E., Kath., 40 J. | mittel | | 18 Jahr | — |
| 51. | L., Auguste, 43 J. | mittel | | 21 Jahr | nach 1 h schwach † |

Von den 51 untersuchten Personen haben also 30 positive, 19 negative Reaction ergeben und 2 erst nach 12 Stunden deutliche Agglutination gezeigt.

Nach Monaten ausgeschieden, sind

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| im | 1. | Monate | unter | 4 | Fällen | 3 pos., 1 neg. |
| „ | 2. | „ | „ | 3 | „ | 2 pos., 1 neg. |
| „ | 4. | „ | „ | 3 | „ | 3 pos., — |
| „ | 8. | „ | „ | 5 | „ | 3 pos., 2 neg. |
| „ | 9. | „ | „ | 10 | „ | 5 pos., 5 neg. |
| „ | 10. | „ | „ | 4 | „ | 3 pos., 1 neg. |
| „ | 12. | „ | „ | 2 | „ | 1 pos., 1 neg. |

---

nach Jahren zusammengestellt, sind also während

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| des | 1. | Jahres | von | 31 | Fällen | 20 pos., 11 neg. |
| nach | 1 | Jahre | „ | 3 | „ | 3 pos., — |
| „ | 2 | Jahren | „ | 1 | Falle | — 1 neg. |
| „ | 3 | „ | „ | 1 | „ | 1 pos., — |
| „ | 4 | „ | „ | 4 | Fällen | 3 pos., 1 neg. |
| „ | 5 | „ | „ | 2 | „ | 1 pos., 1 neg. |

---

nach 10 Jahren von 5 Fällen 1 pos., 2 neg., und 2 zeigten erst nach 12 Stunden Agglutination,

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| nach | 15 | Jahren | von | 1 | Falle | 1 pos., — |
| „ | 18 | „ | „ | 1 | Falle | — 1 neg. |
| „ | 21 | „ | „ | 1 | Falle | 1 pos., — |

In dieser Zusammenstellung sind nicht berücksichtigt die Fälle Nr. 3 und Nr. 12, in denen die Reaction sowohl während, als nach dem Typhus negativ gewesen ist.

Es waren also im ersten Jahre 20 Fälle noch positiv, 11 negativ, unter letzteren sogar einer schon nach 30 und ein anderer bereits nach 40 Tagen.

Von den später als 1 Jahr nach der Krankheit untersuchten Fällen waren 6 negativ und zwar je einer nach 2, 4, 5, 2 nach 10 und einer nach 18 Jahren, 11 Fälle aus dieser Zeit ergaben noch positives Resultat und zwar je einer nach 14, $15\frac{1}{2}$, 17 Monaten, nach 3, $4\frac{1}{2}$, 2 nach $4\frac{3}{4}$, je einer nach 5, 10, 15 und 21 Jahren, und 2 nach je 10 Jahren zeigten die Reaction erst nach 12 Stunden, sind also nach den heutigen Anschauungen als negativ zu bezeichnen.

Von besonderem Interesse ist, dass von den 31 während des ersten Jahres nach der Krankheit untersuchten Fällen 20 positive Reactionen zeigen = 64,5 % und 11 negative = 35,5 %, während von den 11 vom 2. bis 5. Jahre nach ihrem Typhus untersuchten Personen 8 positives Resultat ergaben = 72,7 % und 3 negatives = 27,3 %. Es ist also in unseren Fällen in den ersten 5 Jahren und zwar annähernd gleichmässig im ersten, sowie in den folgenden 4 Jahren die Reaction bei etwa einem Drittel der Fälle negativ und bei 2 Dritteln positiv gewesen. Es scheint hiernach, dass die über ein Jahr erhalten gebliebene Agglutinationskraft noch für mehrere Jahre fortbesteht. Selbstredend ist die Zahl unserer Fälle zu klein, als dass man daraus diesen Schluss mit Sicherheit ziehen könnte. Doch sei er angedeutet, um zu weiteren Untersuchungen anzuregen. Leider verfügen wir nicht über Beobachtungen aus dem 6. bis 10. Jahre. Nach dem 10. Jahre verhalten sich unsere positiven Reactionen zu den negativen wie 3 : 5. Doch dürften die beiden nach 15 bezw. 21 Jahren noch erhaltenen positiven Resultate seltene Ausnahmefälle bilden und somit obiges Verhältnis nur als ein zufälliges zu betrachten sein.

In der Literatur finden sich sehr zahlreiche Beobachtungen über die Fortdauer der Reaction nach der Krankheit, von denen natürlich nur die wichtigeren hier kurz erwähnt werden können. *Courmont* (88) gelangt auf Grund von Nachuntersuchungen an 58 Personen zu dem Schlusse, dass die Reaction bei Kindern in den ersten 2, bei Erwachsenen gegen den 4. bis 5. Monat verschwindet. *Bensaude* (29) untersuchte 33 Reconvalescenten aus der Zeit vom 3. bis 241. fieberfreien Tage, jedoch nur in Verdünnung von 1 : 10, weshalb nur seine negativen Resultate von Interesse sind. Solche erhielt er je einmal am 10., 16., 21., 42., 45., 54. und 95. fieberfreien Tage. Sehr frühzeitiges Verschwinden der Agglutinationskraft wurde ausserdem noch in folgenden Fällen beobachtet. *Lemoine* sah einmal am 10., *Breuer* am 17. und ein anderes Mal am 25., *Thiercelin* und *Lenoble* am 20. Tage seit Beginn der fieberfreien Zeit negative Reaction (*Widal* und *Sicard* 387, pag. 394). *Eug. Fränkel* (142) erhielt einmal am 28. fieberfreien Tage ein negatives Resultat. *C. Fränkel* (141) berichtet von „zahlreichen Fällen, in denen die Veränderung des Blutes schon ganz kurze Zeit nach dem Ablauf der Erkrankung bis auf die letzten Spuren verschwunden war".

Von den zahlreichen Mitteilungen über positiven Befund lange nach der Krankheit sind natürlich nur die mit genauer Angabe der Concentration verwertbar. In einer Anzahl von diesen ist jedoch die Verdünnung eine so geringe, dass es nicht zu entscheiden ist, „ob man es noch mit dem Nachklang der damaligen Erkrankung, oder mit normalem Blut von besonders ausgeprägter agglutinirender Wirksamkeit zu thun hat“ (*C. Fränkel*, 141). Hierhin gehören z. B. die Beobachtungen von *Weinberg* (360a), der von 107 Personen, die früher Typhus überstanden, bei 34 positive Reaction fand und zwar z. T. noch nach sehr langer Zeit, so in je einem Falle noch nach 22, 23, 24, 26, 27 und 30 Jahren, jedoch nur bei 1 : 10 bis 1 : 40. Bei Verdünnung von nur 1 : 10 erhielten auch *Widal* und *Sicard* (387) je einmal nach 6 und 9 Jahren, bei 1 : 30 in einem Falle noch nach 9 und in einem anderen nach 26 Jahren positive Reaction. *C. Fränkel* beobachtete einen Agglutinationswert von 1 : 20 noch 13 Jahre nach einem Typhoid.

Doch ist auch ein hohes und deshalb fast mit Sicherheit auf den überstandenen Typhus zurückzuführendes Agglutinationsvermögen wiederholt noch nach vielen Jahren beobachtet worden. So hatten *Widal* und *Sicard* in einem Falle nach 7 Jahren noch bei Verdünnung von 1 : 150 und in einem anderen nach 8 Jahren noch bei 1 : 1800 positiven Befund. *Kühnau* (214) beobachtete einmal nach 7 Jahren bei 1 : 60, *Hofmann* (184) in je einem Falle nach 3, 5, 7 und 12 Jahren bei 1 : 50, *Urban* (348) endlich noch nach 15 Jahren bei Verdünnung von 1 : 100 positive Reaction.

Wie unsere Tabelle zeigt, ist die Agglutinationskraft einige Zeit nach dem Typhus im Allgemeinen wesentlich geringer, als man sie gewöhnlich während der Krankheit antrifft. Nur 3 von unseren Fällen ergaben eine starke Reaction, Nr. 11, Nr. 30 und Nr. 33, und nur bei 7 unter den 51 Individuen war die Reaction innerhalb 15 Minuten positiv. Es steht dies in Uebereinstimmung mit der Aeusserung von *Widal* und *Sicard* (387, pag. 394): „In den ersten Wochen oder in den ersten Monaten der Reconvalescenz schwächt sich die Agglutinationsreaction meistens ab.“ Diese Thatsache ist nicht ganz ohne praktische Bedeutung. Erhält man nämlich in einem zweifelhaften Falle eine sehr stark positive Reaction, etwa bei 1 : 50 in einigen

Minuten starkes Agglutiniren, so rührt dieselbe mit grosser Wahrscheinlichkeit nicht von einem früheren Typhus, sondern von der vorliegenden Krankheit her.

Die Gesetze, denen die Zeit der Fortdauer der Agglutinationskraft nach dem Typhus unterliegt, entziehen sich noch fast ganz unserer Kenntnis. Nicht ohne Einfluss ist nach unserer Erfahrung in dieser Hinsicht das Alter der Patienten. Wie nämlich weiter unten dargelegt werden wird, ergeben unsere Beobachtungen, dass die Reaction im Allgemeinen bei Kindern wesentlich früher, als bei Erwachsenen verschwindet. *Courmont* (88), der bereits auf diese Erscheinung aufmerksam gemacht hat, sucht den Grund derselben in der geringen Schwere der Krankeit bei Kindern, glaubt also, dass die Fortdauer der Reaction in Beziehung zur Schwere des Typhus steht. Auch *Widal* (367) ist der Ansicht, dass die Reaction weniger andauernd ist in leichten als in schweren Fällen, und *Bensaude* (29) scheint es ebenfalls, „dass das frühzeitige Verschwinden häufiger ist bei den leichten Formen.“ Nach *Hofmann* (184), *Elsberg* (125) u. A. fehlen hingegen Wechselbeziehungen zwischen der Schwere des Typhus und der Dauer der Reaction nach demselben. Unsere Nachuntersuchungen lassen ebenfalls, wie aus der Tabelle hervorgeht, derartige Beziehungen nicht erkennen. Es ist dies auch von vorne herein wohl deshalb kaum zu erwarten, weil ja die schweren Typhusfälle sich auch während der Krankheit, wenigstens nach der von uns und vielen Anderen gemachten Erfahrung, im Allgemeinen nicht durch eine höhere Agglutinationskraft auszeichnen. Näher dürfte da der Gedanke liegen, dass jene Individuen, die sich während des Typhus ein starkes Agglutinationsvermögen erworben haben, ceteris paribus dasselbe auch länger behalten, als die übrigen. Unter unseren Nachuntersuchungen befinden sich 17 Beobachtungen, die zur Beantwortung dieser Frage verwertbar sind, weil die Wiederholung der Reaction hier ungefähr in die gleiche Zeit, nämlich vom 220. bis zum 289. Tage nach der Entfieberung fällt. Von diesen Fällen gaben 11 während ihrer Krankheit eine starke, 6 nur schwache Reaction: „stark“ und „schwach“ im Sinne der pag. 41 und 42 gemachten Ausführungen. Von den 11 ersteren zeigten bei der Wiederholung nach der Krankheit nur 2 = 18,3%, von den 6 anderen hingegen 5 = 83,3% negative Reaction. Soweit diese wenigen Beobachtungen einen Schluss gestatten, ist also die Fortdauer der specifischen Agglutini-

nationskraft im Blute der Typhusreconvalescenten ceteris paribus abhängig von der Menge der gelegentlich der Krankheit gebildeten Agglutinine. Dass hierbei jedoch auch noch andere Momente eine Rolle spielen, geht z. B. aus Fall 4 der Tabelle hervor, in dem die während der Krankheit stark positive Reaction bereits nach 30 Tagen wieder verschwunden war.

---

## VII.

## Der diagnostische Wert der Reaction.

Unsere beiden klinisch sicheren Typhusfälle, bei denen trotz Wiederholung der Serumprobe in den verschiedensten Krankheitsstadien eine positive Reaction nicht erhalten werden konnte, sowie andererseits die beiden Pneumoniefälle mit bei Verdünnung von 1 : 50 positiver Reaction zeigen, dass die *Gruber-Widal*'sche Reaction kein unbedingt zuverlässiges diagnostisches Merkmal des Abdominaltyphoids ist. Die 4 Beobachtungen beweisen dies um so mehr, als sie an einem verhältnismässig immerhin kleinen Materiale gemacht wurden. Die Reaction teilt eben dieses Schicksal mit den übrigen Typhuszeichen, von denen bekanntlich oft das eine oder andere bei unzweifelhaftem Typhus fehlt, wie ja auch in einer Reihe von anderweitigen fieberhaften Krankheiten einzelne Typhussymptome, wie Milzschwellung, Roseola, Diazoreaction etc. zu finden sind.

Weiterhin verdient Beachtung, dass in einzelnen Fällen die Reaction noch zu der Zeit negativ ist, in der die anderen typischen Symptome die Diagnose stellen lassen. Wir haben dies 2 Mal beobachtet.

Der eine Fall betrifft die schon erwähnte 18jährige Dorothea F. mit mittelschwerem, kurz verlaufenem Typhus. Schon im Beginne der Erkrankung zeigten sich typische Stuhlentleerungen, relative Pulsverlangsamung und typhös benommenes Sensorium. Die Temperaturkurve nahm einen typischen Verlauf. Am 8. Tage war die Milz deutlich palpabel, am 9. die Diazoreaction positiv, am 10. zeigten sich am Abdomen mehrere Roseolen. Die Diagnose war also an diesem Tage mit Sicherheit aus den klinischen Symptomen zu stellen. Am 16. Tage jedoch war die Reaction bei 1 : 50 noch völlig negativ, und erst bei ihrer Wieder-

holung am 5. fieberfreien Tage, dem 22. der Krankheit, war sie bei 1 : 50 sofort positiv.

Der 2. Fall ist folgender. Michael T., 33 J. alt, der mit einer Febris continua von 40,0 in axilla zuging und nur zugab, erst einen Tag zuvor sich krank gefühlt zu haben, zeigte schon am 5. Beobachtungstage an Brust und Abdomen mehrere Roseolen und palpabele Milz. Am folgenden Tage trat eine ungewöhnlich starke Diazoreaction auf. Ausserdem bestanden Typhusstühle, relative Pulsverlangsamung, geringe Benommenheit. Die Diagnose war somit am 6. Beobachtungstage aus den gewöhnlichen klinischen Zeichen sicher zu stellen. Doch ergab die *Gruber-Widal*'sche Reaction an demselben Tage bei 1 : 50 ein völlig negatives Resultat. Erst am 13. angeblichen Krankheitstage war sie bei 1 : 50 in 30 Minuten positiv.

Die Behauptung *Fison*'s (133), dass sich mit der Serumreaction die Diagnose Typhus viel früher feststellen lässt, als durch die übrigen klinischen Zeichen, trifft demnach nicht bei allen Fällen zu.

Verfolge ich weiter die Dienste, die uns die Reaction für die Diagnose des Abdominaltyphus geleistet hat, so waren 18 Typhusfälle, in denen die Reaction aus äusseren Gründen erst in der zweiten und dritten Woche, bei 2 Fällen in der 4. Woche, angestellt wurde, zu der betreffenden Zeit bereits durch die anderweitigen klinischen Symptome diagnostisch sichergestellt. Die Reaction konnte also in diesen normalen Fällen nur bestätigen, was schon durch die anderen Zeichen der Krankheit festgestellt war, wobei allerdings zugegeben werden muss, dass vielleicht, wenn die Reaction früher hätte angestellt werden können, die Diagnose aus ihr und einem noch unvollständigen Symptomenkomplexe sich mitunter früher hätte stellen lassen. In diesen Fällen ist der Reaction also in gleicher Weise, wie den anderen typischen Typhussymptomen die Bedeutung eines diagnostisch verwertbaren Merkmales zuzuerkennen.

In 12 weiteren Fällen, unter denen sich ein schwerer, 6 mittelschwere und 5 leichte befinden, und von denen 5 in der 2. Woche und 7 in der 3. Woche untersucht wurden, war die Reaction ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel. Die Symtome waren am Tage der Blutabnahme so gelagert, dass man wohl mit grösserer oder geringerer Wahrscheinlichkeit an einen vorhandenen Typhus denken musste; der Verlauf hätte wohl auch das Wesen der Krankheit erkennen lassen, aber die zu den jeweils vorhandenen Typhuszeichen hinzukommende

positive Serumreaction hat die noch nicht sichere Diagnose mit einem Schlage geklärt.

Von geradezu entscheidender Bedeutung wurde uns die Reaction in 7 Fällen. Diese hätten während des ganzen Verlaufes aus den übrigen klinischen Zeichen ohne die Serumreaction nicht als Typhus erkannt werden können.

Zwei von diesen Fällen waren Kinder. Die genaueren Angaben über diese finden sich weiter unten bei Besprechung des Verhaltens der Reaction im Kindesalter.

Von den 5 anderen waren 2 leichte, 3 schwere Erkrankungen.

Der eine der beiden leichten Fälle betrifft einen 44jährigen Mann, Karl M. Die Krankheitserscheinungen bestanden nur in kurzem, 12 Tage dauerndem Fieber und einzelnen dünnen, gelben Stuhlentleerungen während einiger Tage. Am 11. Krankheitstage war die Reaction bei 1 : 40 in 10 Minuten positiv.

Die andere leichte, aus den gewöhnlichen Symptomen nicht zu diagnosticirende Erkrankung wurde bei einer Frau von 45 Jahren, Dorothea K., beobachtet. Sie hatte nur ein unregelmässiges, im Mittel 38,3 in axilla betragendes Fieber und positive Diazoreaction an 3 verschiedenen Tagen. Hier war am 15. Tage bei 1 : 50 innerhalb 15 Minuten die Reaction positiv. Sonstige Typhuszeichen waren bei beiden Kranken nicht vorhanden.

Immerhin muss zugegeben werden, dass die positive Serumreaction eine wesentliche Stütze bei diesen so irregulär verlaufenden Fällen dadurch erhielt, dass dieselben im Bereiche einer Typhusepidemie zur Behandlung gekommen waren.

Dass die Reaction auch bei leichten, sonst nicht zu erkennenden Fällen positives Resultat liefert, hat schon *Widal* (367) betont, und es kann nicht bezweifelt werden, dass dieselbe gerade in dieser Hinsicht einen grossen diagnostischen Fortschritt bedeutet. Von welcher praktischen Wichtigkeit die Reaction bei den sog. Abortivformen sein kann, zeigt folgender Fall von *Bondet* (39). Eine Frau, die sich bei der Pflege ihrer 3 typhuskranken Kinder überarbeitet hatte, klagte über Kopfschmerzen und allgemeine Abgeschlagenheit. Sie hatte „kein Fieber und kein klassisches Typhussymptom.“ Da man aber an die Möglichkeit einer Ansteckung seitens der Kinder dachte, wurde die Serumprobe angestellt, die 3 Mal deutlich positives Resultat lieferte. Weil die Patientin jedoch dauernd fieberfrei blieb, wurden ihr nach 6 Tagen feste Speisen gestattet. Am selben Abende trat Perforationsperitonitis ein, und bei der Autopsie wurden Typhusgeschwüre im Darm festgestellt. Wie

dieser Fall lehrt, dürfte es auch bei sehr geringen und an sich ganz unverdächtigen Gesundheitsstörungen in der Umgebung von Typhuskranken oder zur Zeit einer Typhusepidemie geboten sein, wenn eben möglich, die Serumreaction anzustellen und bei positivem Ergebnisse eine konsequente Typhusbehandlung durchzuführen.

Wie schon erwähnt, wurde uns auch in drei schweren Fällen von Abdominaltyphus die Diagnose nur durch die Reaction ermöglicht.

Der eine Fall betrifft eine 35jährige Frau, Agnes M. Dieselbe ging am 18. Krankheitstage mit einem ganz unregelmässig remittirenden Fieber ohne Pulsverlangsamung zu, das noch 13 Tage andauerte. Die Entfieberung erfolgte dann innerhalb drei Tagen. Ausser Milzschwellung und leichter Bronchitis zeigte sie keines der typischen Typhussymptome. Die *Gruber-Widal*'sche Reaction war jedoch am 15. Tage bei 1 : 50 in 30 Minuten positiv.

In den beiden folgenden Fällen wurde die Serumreaction durch die Sektion bestätigt.

Ein 15jähriges, kräftig entwickeltes Mädchen, Anna K., ging nach zweitägigem Unwohlsein und leichten Leibschmerzen zu mit einer Temperatur von 38,0 in axilla, Puls 112, Respiration 20. Die Untersuchung ergab, abgesehen von ausgesprochenem Druckschmerz in der Ileocoecalgegend ohne Resistenz und ohne Ileocoecalgurren und ausser einer leichten Bronchitis, nur normalen Befund. Die Temperatur sank bis zum 6. Krankheitstage zur Norm, und es folgten vier fieberfreie Tage bei einer Pulsfrequenz von 120, darauf nach einem Anstieg auf 38,2 am Abende des 10. Tages eine 6tägige sich zwischen 39,0 und 39,8 bewegende Continua bei einer mittleren Pulsfrequenz von 140. Die Patientin war jetzt meist somnolent. Der Druckschmerz in der Ileocoecalgegend war anscheinend geringer geworden. Am 17. Krankheitstage sank die Temperatur wieder auf 38,0 und schwankte von jetzt ab ganz unregelmässig zwischen 36,5 und 39,0, während die Pulsfrequenz sich zwischen 120 und 140 ebenso unregelmässig verhielt. Am 24. Tage zeigte der Urin bei einem Gewichte von 1024 und Spuren Albumen zum ersten Male positive Diazoreaction. Unter Zunahme der bronchitischen Erscheinungen und Eintritt beiderseitiger hypostatischer Pneumonie in den letzten Tagen trat am 41. Krankheitstage der exitus letalis ein. Die einzigen wertvollen typhösen Zeichen bestanden also in Ileocoecalschmerz, Somnolenz und einmaliger Diazoreaction. Es fehlten nicht nur alle anderen klinischen Zeichen, sondern Temperatur- und Pulskurve sprachen auch direkt gegen Typhus. Am 24. Krankheitstage wurde die *Gruber-Widal*'sche Reaction angestellt, die in Verdünnung von 1:40 innerhalb 10 Minuten positiv war. Dieser Befund war für die Diagnose entscheidend. Die von Herrn Privatdozent Dr. *Borst* vorgenommene Sektion ergab folgenden Befund: Intumescentia lienis. Infiltratio medul. glaudul. mensenterii. Ulcera typhosa intestini, ilei. Nephritis, hepatitis parenchymatosa. Degeneratio acuta myocardii. Pneumonia hypostatica. Bronchitis purulenta bilateralis.

Im anderen Falle war das Typhusbild durch die von Anfang der Beobachtung ab vorhandenen Complicationen verschleiert.

Sabine M., 18 Jahre alt, Austrägerin, hatte in ihrer Kindheit an schwerer Rachitis gelitten, sonst war sie stets gesund. Angeblich erkrankte sie am 7. II. 98 mit Appetitlosigkeit und Leibschmerzen, weshalb sie am 14. II. 98 in poliklinische Behandlung trat. Die Temperatur betrug am Abende 39,8 in axilla, die Pulsfrequenz 100, die Respirationsfrequenz 28 in der Minute. Der Unterleib war ziemlich stark aufgetrieben und wenig druckempfindlich, nur in der Blinddarmgegend war eine auf Druck stark schmerzhafte, feste Resistenz. Ausser leichter Bronchitis ergab sich sonst nur normaler Befund. Der Stuhlgang war angehalten, Erbrechen bis dahin nicht erfolgt. Die Diagnose wurde zunächst auf Perityphlitis gestellt und die Patientin dementsprechend behandelt.

16. II. Morgens tritt Erbrechen auf mit Temperaturabfall auf 37,2 °, abends steigt das Fieber wieder auf 40,0 ° und sinkt während der folgenden sechs Tage bis zu einer Abendtemperatur von 39,0 ° kontinuirlich, die Pulsfrequenz beträgt dabei gegen 100.

19. II. Der Urin wiegt 1027, ist frei von Albumen. Die Diazoreaction ist positiv. Die perityphlitischen Erscheinungen bestehen unverändert weiter. Obwohl abgesehen von der Diazoreaction keinerlei Zeichen für Abdominaltyphus bis dahin vorliegt, wird doch, da Patientin inmitten eines Typhusherdes wohnt, und ihr Vater gleichzeitig an leichtem Fieber und Diarrhoeen erkrankt ist, die *Gruber-Widal*'sche Reaction angestellt. Dieselbe ist — am 13. Krankheitstage — bei 1 : 40 völlig negativ.

22. II. Abends Erbrechen.

23. II. Morgens Temperaturabfall auf 34,8 ° und Entleerung eines dünnen, stark blutigen Stuhles. Das Abdomen ist jetzt stark aufgetrieben und diffus druckempfindlich. Die Patientin ist von jetzt ab meist sehr somnolent. Abends steigt die Temperatur auf 37 °, um in der Folge einen ganz unregelmässigen Verlauf zu nehmen.

Am 24. II. beschränkt sich die Druckempfindlichkeit des Abdomens im Wesentlichen wieder auf die Resistenz am Blinddarme. Weitere Stuhlentleerungen folgen nicht mehr. Vom nächsten Tage ab enthält der Urin Spuren von Albumen bei wenig erhöhtem specifischem Gewichte. Die Diazoreaction ist von jetzt ab negativ.

Am 26. II. erfolgt abermals plötzlicher Temperaturabfall auf 35,4 mit gleichzeitigem starkem Collaps der Patientin. Nachmittags stellt sich wiederholt heftiges Erbrechen ein. Das Abdomen ist am folgenden Tage hochgradig aufgetrieben und allenthalben äusserst druckempfindlich. Die Leberdämpfung ist nicht mehr vorhanden.

Vom 28. II. ab wiederholt sich sowohl spontan sehr oft, als auch besonders auf fast jede Nahrungszufuhr starkes Erbrechen. Die erbrochenen Massen nehmen am Nachmittage des 1. III. eine ausgesprochene fäkale Beschaffenheit an.

Am 4. III. wird die *Gruber-Widal*'sche Reaction wiederholt und ist jetzt bei 1 : 40 verzögert positiv.

Die geschilderten Erscheinungen der diffusen Peritonitis bestehen unverändert fort bei zeitweiligem Eintritte des *Cheyne-Stokes*'schen Phänomens, bis unter zunehmender Herzschwäche am 8. III. der exitus letalis eintritt.

Die klinische Diagnose lautete: Perityphlitis. — Typhus abdominalis. Peritonitis perforativa. Nephritis infectiosa.

Die von Herrn Privatdozent Dr. *Borst* vorgenommene Sektion ergab folgende Diagnose: Ileotyphus in sanatione. Ulcera et cicatrices typhosae intestini, ilei. Perforationes multiplices ilei. Abscessus perityphliticus permagnus. Peritonitis circumscripta et diffusa recens. Pneumonia lobularis pulm. dextra diffusa. Emphysema interstitiale lobi medii dextri. Hepatitis, nephritis acuta parenchymatosa.

Aus dem pathologisch-anatomischen Befunde ergiebt sich, dass der Typhus im letzteren Falle nicht erst im Laufe der Beobachtung hinzugetreten, sondern jedenfalls die primäre Erkrankung gewesen ist. Sehr auffallend ist allerdings, dass die Complication der Perityphlitis nach den klinischen Erscheinungen schon bei Uebernahme des Falles am 8. angeblichen Krankheitstage ausgebildet war. Sie pflegt in der Regel erst in den späteren Stadien der Krankheit und in der Reconvalescenz sich einzustellen (*Curschmann* 99, pag. 218, *Dieulafoy* 114).

Da die Diagnose in diesem Falle gleich im Anfange durch die ausgesprochenen Zeichen einer Perityphlitis von der eigentlichen Natur der Krankheit abgelenkt wurde, und da während des ganzen Verlaufes Milzschwellung und Roseola nicht nachgewiesen werden konnten, Temperatur- und Pulskurve durch die Darmblutung, die Perforationen und die folgende Peritonitis ganz unregelmässig gestaltet wurden, wäre es selbst bis zum Tode trotz der Darmblutung und der einmaligen positiven Diazoreaction nicht möglich gewesen, aus den gewöhnlichen klinischen Zeichen allein die Diagnose zu stellen. Hier nun gab die Serumreaction noch am 13. Krankheitstage negatives Resultat, erst bei ihrer Wiederholung am 26. Tage, als man wegen der voraufgegangenen Darmblutung wenigstens an die Möglichkeit eines Typhoids denken musste, war die Reaction — aber nur schwach — positiv.

Ueber verspätetes Auftreten der Serumreaction in einem schweren Falle mit Complication berichtet auch *Urban* (348). Ein 12jähriges Mädchen mit schwerem Typhus und Pneumonie zeigte bis zum 20. Tage negative Reaction. Erst dann begann sie deutlich hervorzutreten. *Guinon* und *Meunier* (172) erhielten bei einem 8jährigen Kinde mit Miliartuberculose und Typhus während der ganzen Krankheit höchstens noch bei Verdünnung von 1 : 20 positive Reaction. Aus diesen beiden und unserem Falle könnte die Vermutung, dass andere Krankheiten bezw. Gifte die Agglutinine in ihrer Entstehung beeinträchtigen, entnommen werden.

Dem stehen folgende Mitteilungen entgegen. *Ziemke* (398) berichtet, dass in 2 Typhusfällen, die mit croupöser Pneumonie bezw. alter Lungentuberculose complicirt waren, „die Serumreaction klar und scharf positiv ausgefallen sei“. *Chantemesse* und *Ramond* (70) erhielten bei einem jungen Manne mit gleichzeitiger tuberculöser Meningitis und Typhus eine starke Reaction. Bei 2 Kindern von *Scheffer* (312) mit Typhus und bakteriologisch festgestellter Diphtherie war die Reaction bei 1 : 100 sehr stark positiv.

Ob nun das verspätete Auftreten bezw. die geringe Stärke der Reaction bei dem einen Falle von uns und den Fällen von *Urban* und von *Guinon* und *Meunier* blosser Zufall ist, werden weitere Erfahrungen noch lehren müssen. Jedenfalls ist gerade in durch Complicationen verschleierten Typhusfällen eine positive Serumreaction von grösstem diagnostischem Werte.

---

## VIII.

## Das Verhalten der Reaction im Kindesalter.

Bekanntlich zeigt der Abdominaltyphus beim Kinde, besonders im Säuglingsalter und im mittleren Kindesalter bis etwa zum siebenten Lebensjahre, sowohl in einzelnen klinischen Symptomen, als auch in seinem ganzen Verlaufe sehr oft von dem Typhus der Erwachsenen sehr in die Augen springende Abweichungen. Im vorgeschrittenen Kindesalter, etwa vom 8. Jahre ab, zeigt die Krankheit weniger Eigenheiten und unterscheidet sich von der bei älteren Individuen meist nur durch geringere Schwere. Im Allgemeinen zeichnen sich die Kindertyphen durch einen weniger regelmässigen, aber sehr viel leichteren Verlauf mit günstigerer Prognose aus. Was die einzelnen klinischen Zeichen betrifft, so treten die nervösen Symptome meist nicht sehr hervor, relative Pulsverlangsamung fehlt in vielen Fällen, oder ist doch meist weniger deutlich ausgesprochen, als bei Erwachsenen, vor allem aber sind die lokalen Krankheitserscheinungen des Darmes gewöhnlich sehr viel geringer, als im späteren Alter, die Diarrhoeen fehlen sehr oft, und andauernde Verstopfung ist nicht selten.

Diese wichtigen klinischen Unterschiede lassen die Frage berechtigt erscheinen, ob nicht vielleicht auch das Agglutinationsvermögen sich beim Kindertyphoid anders verhält, als bei dem Typhus der Erwachsenen.

Es finden sich nun unter unseren Beobachtungen 11 Kinder, vom zweiten bis siebenten Lebensjahre einschliesslich, mit folgendem Krankheitsverlaufe: Zwei Fälle waren schwer — beide betrafen Kinder im siebenten Lebensjahre —, zwei waren leichte Erkrankungen im Alter von zwei bezw. vier Jahren; die übrigen waren mittelschwer im Alter von ein einviertel, drei, vier, fünf, sechs und in zwei Fällen von zwei einhalb Jahren. Wenn man nun die Reaction der Typhuskinder vom zweiten bis siebenten Lebensjahre mit der der höheren Altersklassen bezüglich der Intensität der Agglutinationsfähigkeit vergleicht, dann verhalten sich die ersteren zu den letzteren folgendermassen: Von unseren 11 Kindern unter sieben Jahren gaben nur zwei starke [1]) Reactionen = 18,2 %, sieben schwache = 63,6 % und zwei überhaupt keine positive Reaction = 18,2 %. Von den 32 anderen Patienten zeigten hingegen 20 starke Reactionen = 62,5 %, 12 schwache = 37,5 %. Während also von den Erwachsenen und älteren Kindern 62,5 % starke Reactionen hatten, fanden wir solche nur bei 18,2 % der Kinder. Dieser Unterschied ist ein so grosser, dass daraus wohl der Schluss gestattet ist, dass die *Gruber-Widal*'sche Reaction bei Kindern in den ersten sieben Lebensjahren schwächer zu sein pflegt, als bei älteren Individuen. In der Literatur habe ich von anderer Seite gemachte Beobachtungen über diesen Punkt nicht finden können. Es betonen nur manche Autoren, dass die Reaction auch beim Kindertyphus positiv ausfällt, ohne über die Höhe der Agglutinationsfähigkeit besondere Angaben zu machen, so *Haushalter* (183), *Bensaude* (29, pag. 97) *Couture* (96), *Guinon* (171), *Levy* und *Gissler* (225), *Siegert* (316), *Nachod* (256), *Roemheld* (302).

Da demnach das Agglutinationsvermögen beim Kinde ein besonderes Verhalten zeigt, liegt die Frage nahe, ob die in Abschnitt V dargelegten Beziehungen der Stärke der Agglutinationskraft zu einzelnen Symptomen der Krankheit auch beim

---

[1]) Was unter „schwacher" und „starker" Reaction verstanden ist, wurde in Abschnitt V, pag. 41 und 42 ausgeführt.

Kinde zutreffen. Soweit nun die geringe Zahl der Fälle einen Schluss gestattet, scheinen die dort entwickelten Beziehungen auch für das Kindesalter zu gelten.

So befinden sich unter unseren 11 Typhuskindern unter sieben Jahren vier mit relativer Pulsverlangsamung, davon zeigten zwei starke Serumreactionen, während die sieben übrigen Fälle alle nur schwache, bezw. dauernd negative Reaction gaben. Die relative Pulsverlangsamung scheint demnach im Allgemeinen beim Kinde ebenso wie beim Erwachsenen mit einer höheren Agglutinationskraft einherzugehen.

Eine Beziehung der *Gruber - Widal*'schen Reaction zur Höhe des Fiebers und zur Schwere des Falles, die sich bei gleichmässiger Berücksichtigung aller Altersklassen nicht ergab, lässt sich auch speciell bei den Kindern nicht erkennen.

Hinsichtlich des Verhaltens der Agglutinationskraft zur Dauer des Fiebers fand sich bei Berechnung aller Fälle keine bestimmte Gesetzmässigkeit, wohl aber, falls nur gleichartige Fälle mit einander verglichen wurden. So hatten z. B. bei den mittelschweren Erkrankungen, aus der Gesamtheit unserer Beobachtungen, jene mit starker Reaction eine um sechs Tage kürzere Dauer, als die mit schwacher. In unseren beiden Kindertyphen mit starker Serumreaction dauerte das Fieber im Mittel 27 Tage, bei den neun anderen Kindern 33,3 Tage. Diese, die Kindertyphen, zeigen also dieselbe Erscheinung, wie die gleichschweren Erkrankungen aller Altersperioden. Soweit also unsere Beobachtungen einen Schluss gestatten, lässt sich sagen, dass auch im Kindesalter ein starkes Agglutinationsvermögen einer der Faktoren ist, die für eine günstige Prognose verwertbar sind. —

Nachdem, wie gezeigt, die *Gruber-Widal*'sche Reaction beim Kinde unter sieben Jahren im Allgemeinen schwächer ist, als beim Erwachsenen, und da die Andauer der Agglutinationskraft nach der Krankheit, wie sich aus unseren Beobachtungen ergiebt, wenn auch nicht ausschliesslich, so doch zum Teil abhängig ist von der Höhe derselben während der Krankheit, ist zu erwarten, dass die Serumreaction nach Ablauf des Typhus bei Kindern unter sieben Jahren weniger lange anhält, als bei den höheren Altersklassen. Fasst man, um die Richtigkeit dieser Folgerung und damit auch die der beiden sie bedingenden Sätze

zu prüfen, unsere Beobachtungen zusammen, dann ergiebt sich, dass von acht Kindern unter sieben Jahren, deren Blut in der Zeit von 242 bis 334 Tagen nach Ablauf der Krankheit untersucht worden ist, fünf die Agglutinationskraft verloren und nur drei dieselbe behalten haben. Dazu kommt, dass von den drei positives Resultat ergebenden Fällen nur einer in 15 Minuten, die beiden anderen erst nach einer Stunde positive Reaction hatten. Vergleicht man hiermit die Erfahrungen bei Kranken im Alter von mehr als sieben Jahren, welche nach ungefähr gleicher Zeit, nämlich 220 Tage bis 10 Monate nach Ablauf der Krankheit, untersucht worden sind, dann stehen bei den 14 untersuchten Individuen 10 positive Resultate vier negativen gegenüber. Von den 10 positiven Reactionen gaben zudem eine schon innerhalb 10, drei in 15 und ebenfalls drei in 30 Minuten, nur drei erst in einer Stunde deutliche Agglutination. Also waren unter sieben Jahren 62,5 % und in dem vorgerückteren Alter nur 28,6 % negativ. — Man erhält fast genau dasselbe Verhältnis, wenn man die Ergebnisse der im ersten Jahre nach der Krankheit bei Erwachsenen und bei Kindern bis zu 12 Jahren gemachten Untersuchungen mit einander vergleicht. Von den 14 Kindern, die hier in Frage kommen, gaben 50 %, von den 17 Erwachsenen nur 23,5 % negative Reaction. Unsere Beobachtungen bestätigen also den vorhin gezogenen Schluss, dass bei Kindern die agglutinirende Kraft früher verloren geht, als bei Erwachsenen. Zu demselben Ergebnisse ist *Courmont* (86, 88) gekommen. Eine zweite Aeusserung in dieser Frage ist in der Literatur nicht zu finden.

Wenn nun auch die Höhe der Agglutinationskraft beim Kinde im Allgemeinen niedriger ist, als beim Erwachsenen, so ist deshalb doch der diagnostische Wert der *Gruber-Widal*'schen Reaction für das Kindesalter keineswegs geringer anzuschlagen. Es zeigen dies zwei Fälle unserer Beobachtung, die bei blosser Berücksichtigung der gewöhnlichen klinischen Zeichen ohne die Serumreaction nicht als Typhus hätten erkannt werden können.

Ein vierjähriges Mädchen, Anna W., erkrankte mit ganz regellos und im Allgemeinen niedrig verlaufendem Fieber. Seit dem Eintritt in poliklinische Behandlung am 13. Krankheitstage wurde nur zweimal, am 14. und 16. Tage, abends eine Rectaltemperatur von 40,0 erreicht. Ausserdem wurde die Höhe von 39,0 nur am 13., 29. und 30. Tage überschritten. Der Puls bewegte sich zwischen 100 und 120, die Respiration um 36 in der Minute. Am 17. Tage war die Diazo-

reaction positiv. Ausser einer mittelstarken diffusen Bronchitis fand sich während der ganzen Krankheit normaler Befund, speciell war kein weiteres Typhuszeichen vorhanden. Die klinischen Symptome konnten also an sich kaum den Verdacht eines Typhus erwecken. Doch die am 15. Krankheitstage angestellte *Gruber-Widal*'sche Reaction war im Verhältnis von 1:32 in 10 Minuten positiv.

Der andere Fall betrifft ein zweijähriges Kind, Barb. H., das bis zum 21. Krankheitstage ein ganz unregelmässiges Fieber zeigte ohne eigentliche Pulsverlangsamung. Ausser Diarrhoeen und leichter Bronchitis war während des ganzen Verlaufes ein weiteres Typhuszeichen nicht nachweisbar. Aber die am Tage angestellte *Gruber-Widal*'sche Reaction war bei Verdünnung von 1:40 — allerdings verzögert — positiv. Ohne letztere wäre dieser Fall von einer fieberhaften Enteritis gewiss nicht zu unterscheiden gewesen, wenn auch die ange Dauer den Verdacht auf Typhus nahegelegt hätte.

Beide Kinder erkrankten in einer Typhusfamilie, so dass also an der Zuverlässigkeit der Serumdiagnose in diesen Fällen nicht gezweifelt werden kann.

Diese beiden Beobachtungen dürften der Typus sehr vieler sein. Oft findet sich dann, wenn, wie in dem ersten Falle, auch die Diarrhoeen fehlen, kein weiteres Symptom, als Fieber von oft unregelmässigem Verlaufe und Bronchitis. Die *Gruber-Widal*'sche Reaction ist deshalb gerade für den Typhus des Kindesalters ein sehr wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, ja sie dürfte wegen des so häufig atypischen Verlaufes der Krankheit in diesem Alter das wertvollste Typhuszeichen sein. Mit dieser Annahme stimmen die Angaben von mehreren Autoren überein. So sagt *Siegert* (316) von der Reaction: „Ganz besonders dürfte sie berufen sein, einen gewaltigen Fortschritt herbeizuführen in jenem so dunklen Gebiete der Pädiatrie, der Differentialdiagnose des im Kindesalter in jeder Beziehung oft gänzlich von der Norm abweichenden Typhus abdominalis.“ Nach *Nachod* (256) ist sie für das Kindesalter insofern von besonderer Bedeutung, als durch sie die vage Grenze zwischen den fieberhaften Darmkatarrhen und den leichten Formen des echten Typhus zu ziehen ist. In ähnlichem Sinne äusseren sich *Courmont* (86) und *Bensaude* (29, pag. 96).

## IX.

## Der Uebergang der Agglutinine durch den Placentarkreislauf und durch die Muttermilch auf das Kind.

Zur Lehre vom Kindertyphus, sowie aus allgemeinen epidemiologischen Erwägungen, ist die Frage von Wichtigkeit, ob die Agglutinationsfähigkeit von der Mutter auf das Kind übergehen kann, und, wenn dies möglich ist, wie lange eine solche von der Mutter übertragene Agglutinationskraft beim Kinde anzuhalten pflegt. Hier kommen folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. Wird der Foetus in utero von der Mutter mit Typhus inficirt — für unsere Frage ist es gleichgültig, ob die Infection durch die unverletzte oder durch die etwa infolge eines Traumas verletzte Placenta erfolgt ist —, so kann das Blut des Kindes selbstverständlich noch kürzere oder längere Zeit nach der Geburt die *Gruber-Widal*'sche Reaction geben.

2. Eine weitere Möglichkeit ist die, dass die Mutter während der Schwangerschaft Typhus überstanden, den Fötus aber nicht inficirt hat. Ob in diesem Falle die Agglutinine des Blutes der Mutter auf den Foetus übergegangen sind, lässt sich nur entscheiden, wenn das Kind tot zur Welt kommt oder kurz nach der Geburt stirbt und die Obduktion den Typhus des Kindes verneinen lässt, die Blutuntersuchung des Kindes aber positiv ausfällt.

Endlich 3. ist die Frage zu beantworten: teilt eine Frau, die kürzere oder längere Zeit vor der Schwangerschaft Typhus überstanden hat, und die während der Gravidität noch im Besitze einer diagnostisch verwertbaren Agglutinationskraft ihres Blutes ist, dem Foetus diese mit oder nicht.

Für die Fragen 1) und 2) stehen uns keine eigenen Erfahrungen zu Gebote, zu 3) können wir einen kleinen Beitrag liefern. Wir haben das Blut von drei Säuglingen untersucht, deren Mütter, die eine kurze, die beiden anderen lange Zeit vor ihrer Gravidität Typhus gehabt hatten. Die Fälle sind folgende:

1. Frau Sabine H. hat im August 1897 einen mittelschweren Typhus durchgemacht. In der dritten Krankheitswoche fanden wir bei Verdünnung von 1 : 30 nur sehr schwach positive *Gruber-Widal*'sche Reaction. Alsdann trat sie in die Behandlung des Juliusspitales. Am 22. Oktober 1898, also circa 15 Monate nach

Beginn der Krankheit, zeigte sie bei 1 : 50 nach $^1/_2$ Stunde sicher positive Reaction. Am 1. November 1898 wurde die Frau von einem Kinde entbunden. Letzteres, das die Mutter stillte, gab am 14. November bei 1 : 50 eine durchaus negative Serumreaction, auch bei der nach 24 Stunden wiederholten Kontrole des Präparates zeigten sich alle Bacillen frei beweglich. Am 17. December 1898 ergab sich bei Verdünnung von 1 : 50 bei der Mutter innerhalb einer Stunde deutlich positive, beim Kinde aber, ebenfalls bei 1 : 50, gänzlich negative Reaction. Am 30. Januar 1899 wurde nochmals das Blut von Mutter und Kind untersucht. Erstere lieferte jetzt noch bei 1 : 25 positive Reaction, während das Blut des Kindes selbst bei Verdünnung von 1 : 1 nur eine ganz schwache, kaum positiv zu nennende Reaction zeigte.

2. Frau Marg. R. hat vor 15 Jahren Typhus durchgemacht. Am 15. Januar 1899 zeigte ihr Blut bei 1 : 50 in einer Stunde noch positive Reaction, das ihres dreimonatlichen Kindes hingegen selbst bei einer Concentration von 1 : 1 nicht die geringste Spur von Bewegungshemmung oder Häufchenbildung.

3. Frau Auguste L., die vor 21 Jahren im Juliusspitale wegen Typhus behandelt worden ist, gab ebenfalls am 11. und 21. Januar 1899 bei 1 : 50 innerhalb einer Stunde positive Reaction. Das Blut ihres neun Monate alten Kindes hingegen zeigte am 21. Januar 1899 bei 1 : 50 keine Spur von Agglutination. Am 30. Januar 1899 wurde die Serumreaction mit dem Blute des Kindes bei Verdünnung von nur 1 : 1 angestellt, doch zeigte sich wieder nur sehr geringe Agglutination. Die Mehrzahl der Bacillen blieb frei beweglich und isolirt.

Im zweiten Falle hat also das Kind überaupt keine nachweisbaren Agglutinine besessen. Im ersten und dritten war ihre Menge ebenfalls eine so geringe, dass von einer positiven Reaction nicht die Rede sein kann.

Die vorhandenen Literaturangaben zu den drei obigen Fragen sind, soweit sie sich auf den Uebergang der Agglutinine von der Mutter auf ihr Kind beziehen, einesteils widersprechende, andernteils nicht verwertbar, weil aus den wenigen Mitteilungen die Trennung der drei Möglichkeiten nicht ersichtlich ist.

So erhielten *Charrier* und *Apert* (74) mit dem Blute eines dreimonatlichen, ebenfalls *Etienne* (128) mit dem eines anderen Foetus nur negative Serumreaction, obwohl die Mütter beider wegen Typhus abortirten und positive Reaction gaben. Hingegen fanden *Chambrelent* und *Saint-Philipp* (72) bei einem Kinde, das infolge Erkrankung der Mutter an Typhus vorzeitig geboren wurde, und *Mossé* (250) ebenfalls bei dem Neugeborenen einer typhuskranken Frau positive Reaction. *Mossé* und *Daunic* (251) berichten über positiven Befund bei einem Kinde unmittelbar nach der Geburt, dessen Mutter im sechsten Monate der Schwangerschaft Typhus gehabt hatte, doch war die Reaction des Kindes

schwächer, als die der Mutter. Noch 29 Tage nach der Geburt war die Reaction beim Kinde und in der Milch der Mutter vorhanden. Es ist natürlich nach den bis jetzt vorliegenden Erfahrungen nicht zu entscheiden möglich, ob die Agglutinationsfähigkeit im letzten Falle noch aus dem foetalen Kreislaufe, oder aus der Milch der Mutter stammte.

Die über die behandelte Frage des Ueberganges der Agglutinine von der Mutter auf den Foetus, resp. den Säugling, vorhandenen wichtigeren Tierversuche beziehen sich auf die unter 1) und 2) erörterten Möglichkeiten, d. i. auf das Verhalten des Blutes von Foeten, deren Mütter während der Gravidität inficirt worden sind. Die zu erwähnenden Experimente sind mit verschiedenen Bakterienarten angestellt. Die erhaltenen Resultate sind wohl als positive zu bezeichnen. Doch ist es, so wertvoll das Tierexperiment für die Serumforschung von Anfang an gewesen ist und stets sein wird, auf Grund allgemeiner medicinischer Ueberlegungen nicht gestattet, wenigstens für die feineren Fragen, wie die vorliegende, die Folgewirkungen des vergleichsweise doch immerhin brüsken Tierversuches mit den natürlichen, langsam ablaufenden Vorgängen im menschlichen Körper, auch im Hinblick auf die diesem eigenen besonderen Schutzkräfte etc. etc., ohne Weiteres zu identificiren. Es fanden *Widal* und *Sicard* (387, pag. 376) im Blute der Jungen eines Kaninchens, das seit sechs Tagen mit Typhusbacillen geimpft worden war, eine positive Reaction, doch war dieselbe geringer, als im Blute der Mutter. *Lannelongue* und *Achard* (216) brachten den experimentellen Nachweis des Ueberganges der Agglutinine auf die Frucht bezüglich der Infection mit Proteus, *Achard* und *Bensaude* (29, pag. 239) bezüglich der Cholera. Letzterer Autor betont, dass die lebenden Jungen kein Zeichen der Infection boten, und dass bei den totgeborenen, die ebenfalls die Reaction gaben, auch durch Kulturverfahren sich keine Choleravibrionen nachweisen liessen.

Durch eine Reihe von Versuchen an mit Choleravibrionen oder Proteus injicirten Kaninchen kam *Achard* (7) zu dem Schlusse, dass die Uebertragung der Agglutinationskraft abhängig sei von der Intensität der Reaction bei der Mutter. Ferner fand er, dass neugeborene Tiere das von der Mutter ererbte Agglutinationsvermögen schon nach wenigen Tagen wieder verlieren.

Es ist zu erwarten, dass die Agglutinine nicht nur durch den foetalen Kreislauf, sondern analog dem bekannten *Ehrlich*'schen „Ammenversuche" auch durch die Milch der Mutter auf das Kind übertragen werden. Dass das Sekret der Brustdrüsen Agglutinine enthalten kann, wurde zuerst von *Achard* und *Bensaude* (12) und dann auch von *Thiercelin* und *Lenoble* (334) bezüglich der Milch typhuskranker Frauen nachgewiesen. *Mossé* (249) erhielt positive Reaction auch mit menschlichem Colostrum. *Widal* und *Sicard* (387, pag. 372) beobachteten dieselbe mit Milch und Cholostrum von Kaninchen und einer Ziege, die gegen Typhus immunisirt waren. Das Blutserum der Letzteren hatte an demselben Tage einen Agglutinationswert von 1 : 6000, ihre Milch nur von 1 : 400.

Wir können auch zu dieser Frage einen bescheidenen Beitrag liefern. Zunächst schien es nicht ohne Interesse, wie sich die Milch von gesunden Frauen, die früher Typhus nicht überstanden hatten, verhält. Wir haben die Milch von drei Frauen und bei zweien von diesen auch das Blut untersucht.

Die eine, welche die gleichzeitige Blutuntersuchung verweigerte, zeigte in ihrer Milch bei zwei Untersuchungen ein Agglutinationsvermögon von 1 : 1. Bei 1 : 10 war die Reaction beide Male negativ.

Die zweite hatte sowohl im Blute, bei 1 : 50, als auch in der Milch bei 1 : 1 negativen Befund.

Die dritte zeigte in zwei Untersuchungen bei einer Blutserumverdünnung von 1 : 50 nach einer Stunde kleine Häufchen von vier bis fünf Individuen neben zahlreichen freibeweglichen Bacillen. Bei einer weniger starken Verdünnung hätte dieselbe gewiss ein positives Resultat geliefert. Ihre Milch war beide Male bei 1 : 1 positiv, bei 1 : 10 negativ. Demnach lässt sich wohl annehmen, dass der geringe Grad von Agglutinationskraft, der nicht selten im Blute Gesunder gefunden wird, auch in Spuren auf die Milch übergeht.

Demgegenüber sind die Milchuntersuchungen der 3 Frauen, über die am Anfange dieses Abschnittes berichtet worden ist, nicht ohne Bedeutung. Dieselben hatten aus den früher überstandenen Typhen ein Agglutinationsvermögen von 1 : 50 in ihrem Blute behalten.

Die Milch der Auguste L., des dritten Falles von oben, die vor 21 Jahren Typhus durchgemacht hatte, und deren Milch an drei verschiedenen Tagen — zweimal gleichzeitig mit dem Blute — untersucht wurde, gab nur bei 1 : 1 positive, bei 1 : 10 aber schon negative Reaction.

Sabine H., der erste obige Fall, die im August 1897 Typhus durchgemacht hatte, zeigte am 17. December 1898 bei einer Agglutinationskraft des Blutes von 1 : 50 in ihrer Milch bei 1 : 5 positive Reaction, die auch nach 12 Stunden noch

unverändert fortbestand. Bei Verdünnung von 1 : 12 trat ebenfalls nach einer Stunde positive Reaction ein, doch nach 12 Stunden waren die Bacillen zum grössten Teile wieder frei beweglich, was wohl als der Ausdruck einer schwachen Agglutinationswirkung angesehen werden muss. (*Mann* 232 a). Bei Wiederholung der *Gruber-Widal*'schen Reaction am 30. Januar 1899 fand sich im Blute nur noch bei 1 : 25 innerhalb einer Stunde, in der Milch hingegen noch in gleicher Weise wie früher bei 1 : 12 positive Reaction.

Marg. R., der zweite oben angeführte Fall, die vor 15 Jahren Typhus gehabt hat, zeigte hingegen in drei an verschiedenen Tagen abgenommenen Milchproben stets bei Verdünnung von 1 : 50 deutlich positive Reaction und zwar nach $^1/_4$ Stunde.

Ist es bei dem letzteren Falle schon bemerkenswert, dass noch nach 15 Jahren die Agglutinine nicht nur im Blute, sondern auch in der Milch in solcher Menge gefunden werden, so ist des Weiteren besonders auffallend, dass das Blutserum der Frau, je am gleichen Tage wie die Milch untersucht, bei Verdünnung von ebenfalls 1 : 50 zwar noch eine positive, jedoch schwächere Reaction lieferte, als die Milch! Es steht dies in Widerspruch mit allen übrigen diesbezüglichen Untersuchungen. Das Blutserum hat immer eine stärkere Reaction gegeben, als die übrigen ebenfalls agglutinirenden Körpersäfte. Es ist unmöglich, eine befriedigende Erklärung für diese Beobachtung zu geben.

In dem Falle Sabine H. besass die Milch ebenfalls Agglutinationskraft, aber eine wesentlich geringere als das Blut. Auffallend ist jedoch, dass die Milch bei der letzten Untersuchung noch gleich starke Reaction (1 : 12) zeigte, wie $1^1/_2$ Monat früher, während der Agglutinationswert des Blutes in dieser Zeit von 1 : 50 auf 1 : 25 gesunken war.

Ob die mit der Milch der Auguste L. erhaltene schwache Reaction (1 : 1) als Folge der specifischen Agglutinationskraft ihres Blutes zu betrachten ist, kann natürlich nicht entschieden werden, nachdem die Milch der drei Frauen, die früher keinen Typhus überstanden hatten, in zwei Fällen das gleiche Verhalten zeigt.

Was nun die Frage angeht, ob die Agglutinine durch die Milch von Mutter auf Kind übertragen werden können, so ist nur der vorhin zuletzt angeführte Fall, Marg. R., für sie von einigem Wert. Das dreimonatliche Kind der Frau R., das ausschliesslich mit der bei 1 : 50 positiven Muttermilch ernährt wurde, hatte vollständig negative

Reaction in seinem Blute; die Bacillen blieben selbst bei Verdünnung von nur 1 : 1 während mehrstündiger Beobachtung vollkommen isolirt und freibeweglich. Hier hat also die Mutter weder durch ihr Blut, das noch drei Monate nach der Geburt agglutinirte, noch durch ihre Milch, die ebenfalls bei 1 : 50 deutlich positive Reaction lieferte, einen Einfluss auf den Körper ihres Kindes gehabt.

Die beiden anderen Fälle können zu einer besonderen Erwähnung nicht Anlass geben, weil die Milch der Mütter zu schwach bezw. gar nicht agglutinirte.

Die zu der vorliegenden Frage in der Literatur sich findenden Beobachtungen stimmen nur zum Teil mit der unseren überein. *Achard* und *Bensaude* (29, pag. 253) und *Thiercelin* und *Lenoble* (334) berichten von je einer typhuskranken Frau, deren Milch deutliche Reaction lieferte, während das Blut der damit genährten Säuglinge völlig negativ reagirte. *Widal* und *Sicard* konnten eine Uebertragung der agglutinirenden Substanz durch die Muttermilch beim Menschen, bei Katzen und Meerschweinchen ebenfalls nicht feststellen, doch gelang dieselbe wenigstens für kurze Zeit bei jungen Mäusen. Sie vermuten, dass die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens durch den Chemismus der Verdauung bedingt ist. In 2 Fällen wurde nun aber auch beim Menschen der Uebergang der Agglutinine durch die Milch auf den Säugling beobachtet. *Griffon* und *Landouzy* (159 a) berichten nämlich über eine stillende Mutter, welche 3 Monate nach ihrer Niederkunft an Typhus erkrankte, und deren ganz gesundes Kind dann auch völlig positive Serumreaction lieferte. Den 2. Fall dieser Art erwähnt *Castaigne* (64). Die Reaction verschwand hier bei dem gesunden Kinde, sobald es die Muttermilch nicht mehr erhielt.

## X.

## Schlusssätze.

I.

Der Zeitpunkt des ersten Auftretens der *Gruber-Widal*'schen Reaction beim Unterleibstyphus ist ein ganz unregelmässiger. Er findet sich in allen Stadien der Krankheit, mitunter selbst erst nach dem Ablauf derselben.

II.

Diese letztere Thatsache spricht mehr dafür, dass die Reaction nicht als eine „Infectionsreaction" *(Widal)*, sondern als eine „Immunitätsreaction" *(Gruber)* zu betrachten ist.

III.

Es giebt vereinzelte Typhusfälle, die während der ganzen Krankheit und nach derselben dauernd nur negative Reaction haben.

IV.

Auch bei anderen Krankheiten, wenn auch selten, ergiebt die *Gruber-Widal*'sche Reaction, selbst noch bei Verdünnung von 1 : 50, positive Reaction. Dieses nicht specifische Agglutinationsvermögen ist jedoch nur von kurzer Dauer.

V.

Die Stärke der Agglutinationskraft geht weder mit der Höhe des Fiebers, noch mit der Schwere der Erkrankung parallel, sie steht auch, wenn Typhen jeder Schwere und jeden Alters berücksichtigt werden, zur Dauer des Fiebers nicht in Beziehung.

VI.

Nach unseren Beobachtungen scheint unter Fällen von gleicher Schwere denen mit kürzerem Verlaufe im Allgemeinen eine stärkere Reaction zuzukommen.

VII.

In den Fällen mit relativer Pulsverlangsamung ist die Reaction in der Regel stärker, als in den Typhen mit einer der Fieberhöhe entsprechenden Pulsfrequenz.

VIII.

Das Zusammentreffen der stärkeren Reaction mit der relativen Pulsverlangsamung und — wenigstens bei Fällen gleicher Schwere — mit der kürzeren Dauer der Krankheit legt die Annahme nahe, dass eine starke Reaction als ein prognostisch günstiges Zeichen zu betrachten ist.

IX.

Die Zeit der Fortdauer der Agglutinationskraft nach der Krankheit ist eine sehr verschiedene; die Reaction verschwindet in dem einem Falle schon nach wenigen Wochen, in einem andern ist sie nach 20 und mehr Jahren noch vorhanden, doch scheint nach unserer Erfahrung in den ersten 5 Jahren und zwar annähernd gleichmässig im ersten, sowie in den folgenden 4 Jahren, die Reaction bei etwa einem Drittel der Fälle negativ zu sein und bei zwei Dritteln während dieser Zeit erhalten zu bleiben.

X.

Das Agglutinationsvermögen pflegt einige Zeit nach der Krankheit wesentlich niedriger zu sein, als während der Krankheit selbst. Daraus ergiebt sich die praktisch nicht unwichtige Folgerung, dass eine in einem zweifelhaften Falle erhaltene stark positive Reaction mit grosser Wahrscheinlichkeit nicht von einem früheren Typhus, sondern von den durch die vorliegende Erkrankung gebildeten Agglutininen herrührt.

XI.

Die Zeit der Fortdauer der Reaction nach der Krankheit steht nicht in Beziehung zur Schwere des Typhus, doch scheint sie, abgesehen von anderen noch unbekannten Einflüssen, abhängig von der Intensität der Reaction während der Krankheit zu sein.

XII.

Die Reaction hat im Allgemeinen den gleichen diagnostischen Wert, wie die übrigen klassischen Typhuszeichen. In sehr leichten, in ganz unregelmässig verlaufenden, in durch Complicationen verschleierten Fällen und im Kindesalter aber überragt sie an Wert die übrigen Symptome.

XIII.

Typhöse Kinder unter sieben Jahren zeigen durchschnittlich ein geringeres Agglutinationsvermögen, als Erwachsene.

XIV.

Bei Kindern verschwindet die Agglutinationskraft nach dem Typhus entsprechend der geringeren Bildung der Agglutinine früher, als bei Erwachsenen.

XV.

Die Agglutinine des Blutes von Frauen, die kürzere oder längere Zeit vor ihrer Conception Typhus überstanden haben, und deren Agglutinationswert 1 : 50 nicht übersteigt, gehen nach unseren allerdings wenig zahlreichen Beobachtungen während der Gravidität entweder überhaupt nicht auf ihre Kinder über, oder sie verschwinden kurze Zeit nach der Geburt wieder.

XVI.

Wie andere Körpersäfte, so kann auch die Frauenmilch Agglutinine in diagnostisch verwertbarer Menge während des Bestehens eines Typhus sowohl, als lange Zeit nach Ablauf desselben enthalten.

---

Ist auch von mancher Seite der diagnostische Wert der *Gruber-Widal*'schen Reaction überschätzt worden, so ist doch nicht zu verkennen, dass dieselbe sehr wertvolle Dienste zu leisten im Stande ist. Um so mehr ist es zu bedauern, dass sie aus naheliegenden Gründen nicht Gemeingut der praktischen Aerzte geworden ist und auch nicht werden kann. Erst wenn, was in sicherer Aussicht steht, die bakteriologische Diagnostik eine noch grössere Zahl von Früchten gezeitigt haben wird, dann werden gewiss auch von Seiten der städtischen Gemeinwesen oder des Staates Anstalten errichtet, in denen diese zeitraubenden und mühevollen, sowie nicht gefahrlosen und complicirte Einrichtungen erfordernden Untersuchungen jederzeit auf Ansuchen ausgeführt werden. Dass mit einer solchen Förderung der frühen und sicheren Erkenntnis der Infectionskrankheiten überhaupt, und unter diesen nicht zuletzt der Diagnose des Unterleibstyphus, nicht allein einem Bedürfnisse des Arztes abgeholfen und dem Wohle des einzelnen Kranken gedient, sondern auch ein bedeutsamer Fortschritt in der öffentlichen Hygiene gemacht wäre, braucht wohl nicht näher ausgeführt zu werden.

---

## XI.

## Literatur.


1. *Achard*, Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. Paris, 24. Juli 1896.
1a. *Derselbe*, ibid., 31. Juli 1896.
2. *Derselbe*, A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp. Paris, 1896, 4. December.
3. *Derselbe*, Fièvre typhoide compliquée de pleurésie droite. Pas de réaction agglutinante du sérum de l'épanchement. Ibid. Paris, 4. December 1896.
4. *Derselbe*, ibid., 9. October 1896.
5. *Derselbe*, Sérodiagnostic rétrospectif de la fièvre typhoide et sérodiagnostic retardé. Ibid., 9. April 1897.
6. *Derselbe*, Réaction agglutinante dans la fièvre typhoide. Ibid., 7. Mai 1897.
7. *Derselbe*, Sur le passage de la propriété agglutinante à travers le placenta. Compt. rend. de la Soc. biol., 6. März 1897.
8. *Achard* und *Bensaude*, Sur l'agglutination des divers échantillons de bacilles d'Eberth et des bacilles paratyphiques. Soc. biol., 21. November 1896.
9. *Dieselben*, Infections paratyphoidiques. Soc. méd. des hôp., 27. Nov. 1896.
10. *Dieselben*, Sur la présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et dans les divers liquides de l'organisme. Acad. des Scienc., 28. September 1896.
11. *Dieselben*, Arch. de méd. expér., pag. 748, November 1896.
12. *Dieselben*, Fièvre typhoide chez une nourrice. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. Paris, 31. Juli 1896.
13. *Aewenthal*, Die Serumdiagnose des Typhus mit Recidiven. Gesellschaft für Therapie zu Moskau. März 1897.
14. *Alpers* und *Murray*, Widal's serum test applied to the examination of water for typhoid germs. Amm. Med. Surg. Bull. N.-Y., November 1897.
15. *Antony* et *Ferré*, Deux cas de sérodiagnostic de la fièvre typhoide négatifs avec présence du bacille d'Eberth dans le sang. Journal de méd. de Bordeaux 1897, Nr. 30.
16. *Appel* und *Thornbury*, A contribution to the study of the diagnosis of typhoid fever by means of the blood. J. Amm. Ass. Chicago, 1897, XXXIII. 241—246.
17. *Arloing*, Distributions dans les tissus de la matière agglutinante. Soc. nat. de méd. de Lyon, 1897, 15. Februar.
18. *Derselbe*, Distribution de la matière agglutinante des Microbes dans le sang et quelques autres humeurs de l'organisme. Soc. de biol. Paris, 30. Januar 1897.
18a. *Arnaud* und *Dussaud*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Marseille méd., 1897, 15. April.
18b. *Arsamasskoff*, Zur Methodik der Widal'schen serodiagnostischen Probe. Bolnitschnaja Gazeta Botkina 1897.

19. *Artand* und *Baryon*, La presse méd. Münch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 25 pag. 792.
20. *Auché* und *de Boucaud*, Note sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Journal de méd. de Bordeaux, 30. August 1896.
21. *Barber*, Der diagnostische Wert der Diazoreaction und die Widal'sche Probe beim Abdominaltyphus. The New-York Medical Journal, 16. IV. 98.
22. *Bartlett*, Widal's serumdiagnosis of typhoid fever. Yale M. J., N. Haven. 1896—1897, III, 76—79.
23. *Bartoschevitch*, Anwendung der Widal'schen Reaction auf die Feststellung der Typhusbacillen im Wasser. Vratch., St. Petersburg, 1897, Nr. 2. 435—436.
24. *Beco*, Le sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Ann. Soc. méd. chir. de Liège, 1896 XXXV, 303—308.
25. *Derselbe*, Recherches sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Bulletin de l'Acad. royale de méd. de Belgique 1896, pag. 870—871.
25a. *Derselbe*, Recherches sur la valeur de l'agglutination par la formaline et le sérum des typhisés en tant que moyen de diagnostic entre le bacillus typhosus et le coli-bacille. Bullet. de l'acad. r. de méd. de Belgique, 1898, Nr. 4, p. 391—406.
26. *Behring*, Ueber die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand. Centralblatt für klin. Medicin 1888.
27. *Behring* und *Nissen*, Ueber bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Blutserumarten. Zeitschrift für Hygiene, Bd. VIII, pag. 412.
28. *Behring* und *Kitasato*, Ueber das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und der Tetanusimmunität bei Tieren. Deutsche medic. Wochenschr, Nr. 49, 1890.
29. *Bensaude*, Le phénomène de l'agglutination des microbes et ses applications à la pathologie. Paris 1897, bei Carré und Naud.
30. *Berend*, Blood serum diagnosis in abdominal typhus; examination after Widal. Orvosi hetil. Budapest, 1897, XLI, 52—54.
31. *Besançon* und *Griffon*, Presse médicale 1897, Nr. 58.
32. *Besson*, Revue de méd. Juni 1897.
33. *Biberstein*, Beiträge zur Serumdiagnostik des Abdominaltyphus. Inaugural-Dissertation, Breslau, Mai 1898.
33a. *Derselbe*, Zeitschr. für Hyg. etc. Bd. XXVII, 1898, Heft 3, p. 347—374.
34. *Biggs* und *Park*, The serum test for the diagnosis of typhoid fever, with a description of the methods followed and the results obtained in its use in the laboratories of the halth departement of New-York City, Am. J. M. Sc. Phila. 1897, n. s., CXIII, 274—298.
35. *Bloch*, Die Typhusepidemie in Beuten. Deutsche medic. Wochenschr. Nr. 50, 1897, pag. 806.
36. *Block*, The agglutination action of blood serum of patients suffering from typhoid fever. Johns Hopkins Hospital Bulletin, 1896, November-December.
36a. *Derselbe*, A case of typhoid fever in which the typhoid bacillus was obtained twice from the blood during life. Johns Hopkins Hosp. Bull. 1897, Juni.

36 b. *Block*, Clinical report on serum diagnosis in typhoid fever. The Journal of the American medical Association 1897, 3. Juli.

36 c. *Derselbe*, Technique in serum diagnosis. Brit. med. Journ. 1897, Nr. 1929, p. 1777—1778.

37. *Blumenthal*, Ueber Fehlen der Widal'schen Reaction beim Typhus. Verein für innere Medicin zu Berlin 1897, 12. April.

38. *Bobi*, Sero-diagnostica del tifo. Gazetta degli ospedali et della clinica, 20. September 1896, Nr. 113.

38a. *Bolley*, The typhoid serum-diagnosis. Journ. of comparat. med. 1897, Nr. 9, p. 543—551.

39. *Bondet*, Le serodiagnostic de la fièvre typhoide, principalement dans les formes frustes. Soc. nat. des Sc. méd. Lyon, 1897, 15. Februar und Soc. de méd. Lyon, 1897, 16. Februar.

40. *Bordet*, Les leucocytes et les propriétés actives du serum chez les vaccinés. Annales de l'inst. Pasteur, 1895, pag. 495.

41. *Derselbe*, Sur le mode d'action des sérums préventifs. Annales de l'inst. Pasteur, April 1896.

42. *Bormans*, Della aziona agglutinativa dell' urina dei tifosi sul bacillo di Eberth; nota preventiva. Riforma medica, 1896, 26. und 27. November, Nr. 274, 275, pag. 579—581, 590—592.

43. *Brachen*, The practical application of the serum diagnosis of typhoid fever, New-York med. Journ., 1897 LXV, 556—559.

44. *Boyce*, 65. Jahresversammlung der British Medical Association, Montreal (Canada), 31. Aug. — 4. Sept. 1897. Münchn. med. Wochenschr. 1897, Nr. 43, p. 1218.

45. *Bouchard*, Sur les prétendues vaccinations par le sang. Festschrift für Virchow. Berlin 1891.

46. *Braman*, Sero-diagnosis of typhoid fever; a study of its practical clinical value with a demonstration of the blood reactions. New-York med. Journ., 1897, LXV 413—418.

47. *Breuer*, Zur Widal'schen Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Berl. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 47 u. 48.

48. *Brown*, Widal's reaction in the tropics. Lancet, 23. X. 97, p. 1036.

48a. *Derselbe*, Widal's reaction in natives of India. Brit. med. Journ. 1898, Nr. 1941, p. 684—685.

49. *Buchner*, Ueber die bakterientödtende Wirkung des zellenfreien Blutserums. Centralbl. f. Bakt. Bd. 5, pag. 817 u. Bd. VI, pag. 1.

50. *Derselbe*, Ueber die nähere Natur der bakterientödtenden Substanzen im Blutserum. Centralblatt f. Bakt. Bd. VI, pag. 561.

51. *Derselbe*, Immunität und Immunisirung. Münch. medic. Wochenschr. 1889, Nr. 2 und 3.

52. *Derselbe*, Ueber Hemmung der Milzbrandinfection und das aseptische Fieber. Berlin. klin. Wochenschr. 1890.

53. *Derselbe*, Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und Blutserums. Archiv für Hygiene, Bd. X, pag. 84.

54. *Derselbe*, Ueber Immunität, deren natürliches Vorkommen und künstliche Erzeugung. Münch. medic. Wochenschr. 1891, Nr. 32 u. 33.

55. *Buchner*, Ueber Bakteriengifte und Gegengifte. Ibid. 1893, Nr. 24.
56. *Derselbe*, Archiv für Hygiene, Bd. XVII, pag. 112, 1893. Weitere Untersuchungen über die bakterienfeindlichen und globuliciden Wirkungen des Blutserums.
57. *Derselbe*, Beruht die Wirkung des Behring'schen Heilserums auf Giftzerstörung? Berl. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 4.
58. *Derselbe*, Neuere Fortschritte in der Immunitätsfrage. Münch. med. Wochenschrift 1894, Nr. 24, pag. 469.
59. *Butters*, Ueber die Widal'sche Serumdiagnostik des Abdominaltyphus. Aerztl. Verein, Nürnberg, Sitzung am 4. III. 97. Münch. med. Wochenschrift 1897, Nr. 34, pag. 951.
59a. *Bussenius*, Gesellsch. der Charitéärzte zu Berlin, 1897, 11. Februar.
60. *Blachstein*, Ueber das Verhalten des Chrysoideus gegen Choleravibrionen. Münch. med. Wochenschr. 1896, Nr. 44, pag. 1067.
61. *Derselbe*, Weitere Mitteilungen zur Wirkung des Chrysoideus auf Choleravibrionen. Ibid. 1896, Nr. 45, pag. 1100.
62. *Cabot*, Remarks on Widal's „Clump reaction" in typhoid fever. Boston journ., Februar 1897.
63. *Cantacuzène*, Neuere Untersuchungen über die Vernichtung der Choleravibrionen im Organismus Annales d'Institut Pasteur, April 1898.
64. *Castaigne*, Uebertragung der Agglutinationsfähigkeit durch die Muttermilch. Société de Biologie, 1897, 5. November. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 52, pag. 1516.
65. *Derselbe*, Gaz. hebdom. de méd. et de chirurg. 1897, Nr. 55.
66. *Catrin*, Sérodiagnostic et séroprognostic de la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp., 1896, 16. October.
66a. *Cattermole*, Discussion on the agglutinating or sedimenting properties of serums and their relation to immunity. Brit. med. Journ. 1898, Nr. 1966, p. 588—593.
67. *Du Cazal*, Fièvre typhoide et tuberculose aiguë. Revue gén. de clin. et de thérap. Paris 1896, X, 17—20.
68. *Chantemesse*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôpitaux, Paris, 1897, 2. April.
69. *Chantemesse*, *Lemoine*, *Siredey*, *Ménétrier*, B. et M. de la Soc. méd. des hôp, 24. Juli 1896.
70. *Chantemesse* und *Ramond*, Coexistence d'une méningite tuberculeuse et de la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp. Paris, 18. Juni 1897.
71. *Chantemesse* und *Widal*, Étude experimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la therapeutique de l'infection typhique. Annales de l'Institut Pasteur, 1892, p. 773.
72. *Chambrelent* und *Saint-Philippe*, Fièvre typhoide, accouchement prématuré. Propriété agglutinative du sang chez la mère et chez l'enfant. Soc. gyn. et obst. de Bordeaux, 1896, 10. November.
73. *Charrier* und *Apert*, Recherche de la réaction agglutinante par la méthode de Widal dans les humeurs d'un embryon de trois mois expulsé par une malade atteinte de fièvre typhoide benigne. Compte rendu de la Soc. de biolog., 7. November 1896, Nr. 35.

74. *Charrier* und *Apert*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide chez le foetus. Presse méd. Paris, 1896, 11. November.
75. *Charrin* und *Roger*, Note sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés. Compt. rend. de la Soc. de biol. Paris, 1889, pag. 667.
76. *Coleman*, Royal Academy of Med. Ireland. 18. Dez. 1896.
77. *Colville* und *Donnan*, Untersuchungen von 100 Fällen von Typhus mit der Serumprobe. Brit. Med. Journ 1897, 16. October.
78. *Comba*, Encora la siero-diagnosis della tifoïde. Gazz. degli asped. Clin. Milan, 1897, 10. Januar, Nr. 4, pag. 35.
79. *Derselbe*, Die Serumdiagnose des Typhus. Riforma medica, 1896, Nr. 14 und 15.
80. *Derselbe*, Die Serumdiagnose des Typhus. Ibid. 1896, Nr. 288.
81. *Da Costa*, Die Serumdiagnose des Typhus unter Anwendung von getrocknetem Blut. New-York, Medical Journal, 21. VIII. 97.
82. *Courmont*, Sérodiagnostic de la fièbre typhoide. Soc. biol. 25. Juli 1896.
83. *Derselbe*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Soc. des Scienc. méd. de Lyon, 1896, 9. December.
84. *Derselbe*, Technique et valeur de séro-diagnostic de la fièvre typhoide. Prov. méd. 12. December 1896.
85. *Derselbe*, Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Lyon méd., 1896, XXXIII, 55—58.
86. *Derselbe*, Cent cas de sérodiagnostic. Presse médicale. Paris 1897, 30. Jan.
87. *Derselbe*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoid. Lyon méd. 1897 LXXXIV, 51.
88. *Derselbe*, Deux cents cas de fièvre typhoide. Soc. de biol., 29. Mai 1897.
89. *Derselbe*, Répartition, formation et destruction de la substance agglutinante chez les typhiques. Soc. de biol. Paris, 20. März 1897.
90. *Derselbe*, Répartition de la substance agglutinante dans l'organisme des typhiques. Ibid. 1897, 5. Februar.
91. *Derselbe*, Disparition in vitro du pouvoir agglutinant des humeurs typhiques lorsqu'on y cultive le bacille d'Eberth. Ibid. 1897, 27. März.
92. *Derselbe*. Signification de la réaction agglutinante chez les typhiques. Thèse, Lyon, 9. Juli 1897.
93. *Derselbe*, Die Agglutinationscurve bei den Typhuskranken. Revue de Médecine, October 1897.
94. *Derselbe*, Neue Beobachtungen über die Agglutinationscurve bei Typhus. La Presse méd. 1898, Nr. 2.
94a. *Derselbe*, Des rapports du pouvoir agglutinant du sérum des typhiques avec les autres propriétés acquises par ce sérum au cours de la maladie. Arch. internat. de pharmacodynamie. T. IV, 1898, Nr. 1/2.
95. *Derselbe* und *Martin*, Recherche de la séroreaction pendant la vie et dans les différentes humeurs apres la mort. Lyon méd., 5. März 1897.
96. *Couture*, La fièvre typhoide chez l'enfant et son sérodiagnostic. Thèse de doct. Paris, 1897, 25. Februar, bei G. Steinheil.
97. *Craig*, On Widal's method of diagnosticoeting typhoid by means of blood serum. New-York med. Journal 1897, LXV.
98. *Cruckshank*, The serodiagnostic of typhoïd fever. Canad. Orat. Toronto, 1896, XXI.

99. *Curschmann*, Der Unterleibstyphus, Wien, 1898 (*Nothnagel*, specielle Pathologie und Therapie) bei Alfred Hölder, pag. 402—417.
100. *Davies*, Royal medical and chirurgical Society, 23. XI. 1897.
101. *Dawson*, The serum diagnosis of hog cholera. New-York med. Journ., 1897 20. Februar.
102. *Debove*, Réaction agglutinante dans la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp. Paris, 7. Mai 1897.
103. *Dempsey*, Royal Academy of Med. Ireland. 18. December 1896.
104. *Delépine*, Ueber die Serumdiagnose des Typhus. Pathological Society Manchester, 14. Oct. 1896. Münch. med. Wochenschr. 1896, Nr. 44, pag. 1094.,
105. *Derselbe*, Ibid., 10. Febr. 1897. Münch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 11, pag. 295.
105a. *Derselbe*, Liverpool med. Institution, 1897, 9. Februar.
106. *Derselbe*, Ueber die Technik der Serumdiagnose. British. med. Journal, 17. April 1897.
107. *Derselbe* und *Sidebotham*, On the sero-diagnostic of typhoid fever. Lancet, 1896, 5. und 12. December.
108. *Derby*, A propos de la sérodiagnose de la fièvre typhoide et du choléra. Arch. méd. Belges. Bruxelles 1896, VIII, 289—302.
109. *Denys* und *Havet*, La Cellule, Bd. X, 1894.
110. *Deutsch*, Die Serodiagnostik des Typhus mit besonderer Rücksicht auf die agglutinirende Wirkung des Urins. Gesellsch. der Aerzte. Budapest 1897, 20. Februar.
111. *Dieudonné*, Schutzimpfung und Serumtherapie. Leipzig 1895, bei Joh. Ambr. Barth.
112. *Derselbe*, Experimentelle und kritische Beiträge zur Kenntnis der agglutinirenden (paralysinirenden) Stoffe der Immunsera. Habilitationsschrift, Würzburg 1898.
113. *Dieulafoy*, Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Bull. Acad. de méd. Paris, 1896, XXXVI, pag. 7—12.
114. *Derselbe*, Académie de méd. 27. X. 96. Münch. med. Wochensch. 1896, Nr. 46, pag. 1149.
115. *Derselbe*, *Widal* und *Sicard*, Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoides du sang et des humeurs des typhiques. Bull. de l'Acad. de méd. Paris, Nr. 38, 1896.
115a. *Dogliotti*, Mancanza della reazione agglutinante in culture di tifo aggiunte di siero e di altri liquidi, tolti da un feto infettato di bacillo di Eberth. Gazz. med. di Torino 1897.
115b. *Dineur*, Le séro-diagnostic de la fièvre typhoide envisagé au point de vue de sa valeur séméiologique. Bullet. de l'acad. roy. de méd. de Belgique 1897, Nr. 9, p. 705—750.
116. *Dumas*, Sérodiagnostic de Widal dans la fièvre typhoide. Thèse de doct Paris, 1896.
117. *Dunbar*, Deutsche med. Wochenschr., 1895, Nr. 9.
118. *Durham*, Proceedings of the royal Society in London, Vol. 59, 1896, 3. Januar.

119. *Durham*, Note on the diagnostic value of the serum of typhoid fever patients. Lancet, 1896, 19. December.

120. *Derselbe*, Die Serumdiagnose des Typhus. Liverpool med. Institution, 9. Februar 1897.

121. *Derselbe*, Royal med. and chirurgical Society of London. 11. I. 98. Münch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 5, pag. 160.

122. *Derselbe*, On the serum diagnosis of typhoid fever with especial reference to the bacillus of Gärtner and its allies. The Lancet, 1898. 15. Jan.

123. *Dupasquier*, Serodiagnosis of typhoid fever. New-Orleans med. and Surgical J., 1896, September.

124. *Derselbe* und *Pothier*, Serumdiagnose des Typhus. Ibid. 1897, Februar.

125. *Elsberg*, The serum diagnosis of typhoid fever. New-York med. record. 10. April 1897.

125a. *Van Emden*, Over de plaats van outstaan der agglutineerende stoffen. Nederl. Tiydschr. v. geneesk, 1898, Nr. 10, p. 337—351.

126. *Emmerich*, Die Heilung des Milzbrandes. Arch. f. Hyg. VI.

127. *Engels*, Die Diagnose der Vibrionen mit Hülfe des Chrysoidins. Centralbl. f. Bakter., 1897, XXI.

127a. *Epifanow*, Zur Methodik der Widal'schen Reaction. Bolnitsch. gas. Botkina, 1897, Nr. 28.

127b. *d'Espine* und *Mallet*, Note sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoide d'après la méthode de Widal. Rév. méd. de la Suisse rom. 1898, Nr. 3, p. 113—122.

128. *Etienne*, Absence de la réaction agglutinante par le sang d'un foetus issu d'une mère morte de fièvre typhoide hypertoxique. Arch. de Gynéc. et de Toxicol., Paris, 1896, XXIII.

129. *Farchetti*, Vorläufige Mitteilung über den Wert der Serumdiagnose beim Abdominaltyphus. Acad. medic. zu Genua, 17. V. 1897. Münch. med. Wochenschr. 1897, 38.

130. *Farland*. Einfache Methode, eine abgemessene Blutmenge zum Zwecke einer quantitativen Typhusprobe zu erhalten. New-York, Med. journ., 25. IX. 1897.

131. *Ferrand*, A propos de sérodiagnostic. Soc. méd. des hôp. Paris, 29. Jan. 1897.

132. *Derselbe* und *Theoari*, Réaction agglutinante dans un cas de septicémie grave sans bacille typhique. Soc. méd. des hôp. Paris 1897, 22. Januar.

133. *Fison*, Widal's sero-diagnosis of typhoid fever. Brit. med. journ., Juli 1897.

134. *Flexner* und *Harris*, Typhusinfection ohne Darmgeschwüre. Johns Hopkins Hospital Bulletin, Dec. 1897.

135. *Von Fodor*, Die Fähigkeit des Blutes, Bakterien zu vernichten. Deutsch. med. Wochenschr. 1887, 34.

136. *Fontana*, Differentialdiagnose zwischen infectiösem Gastro-Catarrh und Typhus durch Widal's Probe Gazz. degli osped. e delle clin. 1897, Nr. 139.

137. *Förster*, Die Serum-Diagnose des Typhus. Fortschritte der Medicin, 1. Juni 1897.

138. *Förster*, Quantitative Untersuchungen über die agglutinirende und bakterieide Wirkung des Blutserums von Typhus-Kranken und -Reconvalescenten. Zeitschr. f. Hyg. 1897, XXIV, Heft 3.
139. *Foulerton*, On serum-diagnosis in glanders. Lancet, 1. Mai 1897.
140. *Fränkel, C.*, Ueber den Wert der Widal'schen Probe zur Erkennung des Typhus abdominalis. Deutsch. med. Wochenschr., 1897, 3.
141. *Derselbe*, Weitere Erfahrungen über den Wert der Widal'schen Probe. Ibid. 1897, 16.
142. *Fränkel, Eug.*, Zur Widal'schen Serumreaction. Münch. med. Wochenschr. 1897, 5.
143. *Derselbe*, Aerztlicher Verein in Hamburg. 19. Jan. 1897. Münch. med. Wochenschr. 1897, 4.
144. *Derselbe*, Biol. Abteilung des ärztl. Vereins in Hamburg, 23. Febr. 1897. Münch. med. Wochenschr. 1897, 16.
145. *Derselbe* und *Otto*, Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Agglutinationswirkung des Typhusserums. Münch. med. Wochenschr. 1897, 39.
146. *Funk*, Journ. méd. de Bruxelles 1894, 48.
147. *Derselbe*, Beitrag zur Kenntnis der Immunität gegen Typhus abdominalis. Ibid. 1897, 3.
148. *Fürbringer*, Verein für innere Medicin zu Berlin, 12. April 1897. Münch. med. Wochenschr. 1897, 16.
148a. *Derselbe*, Abdominaltyphus, Encyclopädische Jahrbücher von *Eulenburg*. Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1898.
149. *Gabritschewski*, Ein Beitrag zur Frage der Immunität und der Heilung von Infectionskrankheiten. Centralbl. f. Bakt. X. 1891.
150. *Gerand* und *Remlinger*, Syndrome de Weber apparu au cours d'une fièvre typhoide anormale, diagnostiquée par le procédé de Widal. Hystérie toxique probable. Bull. méd. Paris 1897, 21. April.
151. *Von Gerloczy*, Ueber den diagnostischen Wert der Widal'schen Reaction bei Typhus abdominalis. Wiener med. Presse 1897, 49.
152. *Gilbert* und *Fournier*, Contribution à l'étude de la psittacose. Bull. de l'Ac. 20. October 1896.
153. *Dieselben*, Étude sur la psittacose. Presse méd., 16. Jan. 1897.
154. *Gottstein*, Zusammenfassendes Referat. Therap. Monatshefte, März 1897.
155. *Gossage*, Serumdiagnose des Typhus. West London med. journ. Octob. 1897.
156. *De Grandmaison*, De l'importance clinique du sérodiagnostic dans la fièvre typhoide. Médecine mod. 1896, 12. December.
157. *Greene*, The serum test of Widal and the possibility of its application without microscopic examination, with a report of cases and demonstration, of method. Med. Rec. New-York 1896, pag. 805.
158. *Derselbe*, Recent aids in the differential diagnostic of typhoid fever (Describing the autors modifications of Ehrlichs test, with a preliminary report upon the serum test of Widal). Ibid. 1896, pag. 1358.
159. *Griffith*, Der Typhus beim Foetus und das Serum von Widal. Medical News, 1897, 15. Mai.
159a. *Griffon* und *Landouzy*, Société de Biologie 5. XI. 1897. - Ref. Münch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 52, p. 1516.

160. *Gruber*, Wiener k. k. Gesellschaft der Aerzte, 28. Febr. 1896.
161. *Derselbe*, Aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus. Wien. klin. Wochenschr., 1896, 11 und 12.
162. *Derselbe*, Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprocesse. Münch. med. Wochenschr. 1896, 9.
163. *Derselbe*, Prioritätsanspruch bez. der Wirkungsweise der Immunsera gegen Cholera und Typhus und ihrer diagnostischen Verwertung. Deutsche med. Wochenschr. 1896, 15.
163a. *Derselbe*, A theory of active and passive immunity from the bacteria of cholera, typhoid fever and the like. Communicat by H. E. Durham. Lancet Vol. II. 1897, Nr. 15, p. 910—911.
164. *Derselbe*, Beitrag zur Serum - Diagnostik des Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschr. 1897, 17 und 18.
165. *Derselbe*, 14. Congress für innere Medicin zu Wiesbaden, 1896. Münch. med. Wochenschr. 1896, 16.
166. *Derselbe* und *Durham*, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und des Typhusbacillus. Münch. med. Wochenschr. 1896, 13.
167. *Grünbaum*, Preliminary note on the use of the agglutinative action of human serum for the diagnosis of enteric fever. Lancet, 1896, II, 806.
168. *Derselbe*, On the agglutinative action of human serum in its relation to the sero-diagnosis of enteric fever. Ibid. 1896, II, 1747.
169. *Derselbe*, Ueber den Gebrauch der agglutinirenden Wirkung von menschlichem Serum für die Diagnose des Abdominaltyphus. Münch. med. Wochenschr. 1897, 13.
170. *Derselbe*, Un mot sur l'histoire du sérodiagnostic. Ann. de l'Inst. Past. 1897, pag. 670.
171. *Guinon*, Anormaler Typhus bei einem 2jährigen Mädchen. Revue mensuelle des maladies de l'enfence. Mai 1897.
172. *Derselbe* und *Meunier*, Du séro-diagnostic dans un cas de tuberculose aiguë et de fièvre typhoide associées. Soc. méd. des hôp. Paris, 1897, 2. April.
173. *Gundi*, Medicinische Gesellschaft zu Bologna, 17. XII. 1897.
174. *Gwyn*, Thyphoide Infection, verursacht durch einen Parakolonbacillus. Bull. of the Johns Hopkins Hospit., März 1898.
175. *Haedke*, Die Diagnose des Abdominaltyphus und Widal's serumdiagnostisches Verfahren. Deutsch. med. Wochenschr. 1897, 2.
176. *Hager*, Ueber Serumdiagnose des Abdominaltyphus. Med. Gesellschaft zu Magdeburg, 4. Febr. 1897.
177. *Hahn*, Bedeutung der Leucocyten für den Schutz gegen Infection. Münch. med. Wochenschr. 1896, 8.
178. *Derselbe*, Ueber die Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch Erzeugung von Leucocytose. Berl. klin. Wochenschr. 1896, 39.
179. *Derselbe*, Immunisirungs- und Heilungsversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Wochenschr. 1897, 48.
180. *Hammerschlag*, Ueber Widal's Typhusreaction. Prag. med. Wochenschr. 1897, 30.
181. *Hankin* und *Kanthack*, Centralbl. f. Bakt. XII. und XIV.

182. *Hare*, Tricuspid regurgitation, senile gangrene ; the diagnosis of typhoid fever by the agglutination test. Med. News. New-York 1897, LXX.

183. *Haushalter*, Bericht über die Serumdiagnose bei Kindern. III. franz. Congress f. innere Med. zu Nancy, 6.—12. Aug. 1896.

184. *Hofmann*, Die Serumdiagnostik des Abdominaltyphus. Centrlbl. f. inn. Med. 1897, 18—20.

185. *Hayem*, Sur la persistance de la propriété agglutinante du sérum des typhiques après chauffage à 57° et 59° degrés. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. Paris 1897, 8. Jan.

185a. *Honl*, Ueber das Verhalten des Typhusbacillus gegen einige chemische Substanzen und Nährsubstrate mit Rücksicht auf die Gruber-, Pfeiffer-, Widal'sche Reaction. Wien. klin. Rundsch. 1898, Nr. 3, p. 38—39.

186. *Hue* und *Hébert*, Granulie simulant la fièvre typhoide, séro-diagnostic négatif. Normandie méd. Rouen, 1896, 1. Sept.

187. *Dieselben*, Ostéomyélite aigne et fièvre typhoide associées. Diagnostic par la réaction de Widal. Ibid. 1897, 15. April.

188. *Hunt*, A case illustrating the value of the serum diagnosis of typhoid fever. Clin. J. London, 1896—1897, IX.

189. *Jemma*, Ueber die Serumdiagnose des Abdominaltyphus. Centrlblt. f. inn. Med. 1897, 23. Jan. Nr. 3.

190. *Derselbe*, Beitrag zum Nachweis der Eberth'schen Bacillen der Typhuskranken. Münch. med. Wochenschr. 1897, 33.

190a. *Jepifanow*, Ueber die Agglutination beim Abdominaltyphus. Polnitsch. Gas. Botkina, 1898, Nr. 2.

191. *Jez*, Ueber die Bedeutung der Widal'schen Serumdiagnostik. Wien. med. Wochenschr. 1897, 3.

192. *Johnston*, On the application of the serum-diagnostic of typhoid fever. New-York med. Journ. 1896, 31. October.

193. *Derselbe*, Attennated test cultures as a safeguard against pseudo-reactions in the serum diagnosis of typhoid fever by the Dried-Blood Method. New-York med. Journ., 1897, 16. Jan.

194. *Derselbe*, The serum diagnosis of typhoid fever. Brit. med. Journ., London, 1897, 23. Jan.

195. *Derselbe*, Ueber den Gebrauch von im Wasser aufgelösten trockenen Blute für die Serumdiagnose des Typhus. Centrlbl. f. Bakt., 1897, 24. April.

196. *Derselbe*, The serum reaction as a test for typhoid infection in water. New-York med. Journ. 1897, 5. Juni.

197. *Derselbe* und *Taggart*, Observations on the serum reaction in typhoid fever and experimentel cholera by the dried blood method. Brit. med. Journ. 1896, 5. December.

198. *Dieselben*, On the difference between serum and blood solutions, the conditions of the test culture and the significance of bact. coli infection in relation to typhoid diagnosis. Montreal med. Journ., 1897, März.

198a. *Dieselben*, The condition of test cultures especially as regards titration favonrable to clear serum reactions by the dried blood method. Brit. med. Journ. 1898, Nr. 1936, p. 360.

198b. *Johnston* und *Thomas*, A quantitative method of serum diagnosis by means of dried blood. Brit. med. Journ. 1898, Nr. 1936, p. 359—360.

199. *Josué* und *Clerc*, Fièvre typhoïde. Sérodiagnostic. Autopsie. Bull. Soc. anat., 1896, XVIII.

200. *Issaeff*, Contribution à l'étude de l'immunité acquise contre le pneumocoque. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1893, pag. 269.

201. *Derselbe*, Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera Zeitschr. f. Hyg. XVI, pag. 287.

202. *Derselbe* und *Ivanoff*, Untersuchungen über die Immunisirung der Meerschweinchen gegen den Vibrio Ivanoff. Zeitschr. f. Hyg. 1894, XVII, pag. 117.

203. *Jundell*, Om serumdiagnos of typhoid fever. Hygica. Stockholm, 1896, LIII.

204. *Kitasato*, Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift. Zeitschr. f. Hyg., 1891, X.

205. *Klemperer*, *G.*, Untersuchungen über künstlichen Impfschutz gegen Choleraintoxication. Berl. klin. Wochenschr. 1892, 32.

206. *Derselbe*, Untersuchungen über Schutzimpfungen des Menschen gegen asiatische Cholera. Ibid. 1892, 39 und 50.

207. *Kolle*, Zur aktiven Immunisirung des Menschen gegen Cholera. Centrlbl. für Bakt. XIX, 4 u. 5.

208. *Derselbe*, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Cholera asiatica. Deutsch. med. Wochenschr. 1897.

209. *Derselbe*, Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. Deutsch. med. Wochenschr. 1897, 9.

209a. *Knöpsel*, Ueber die Widal'sche Serumdiagnose. Wien. klin. Rundsch. 1897, Nr. 36, 37, p. 593—595, 612—613.

210. *Kolli*, Serumdiagnostik des Typhus nach Widal. Vraten. St. Petersburg, 1896.

211. *Krüger*, Die Widal'sche Reaction bei Abdominaltyphus. Ver. f. inn. Med. in Berlin, 1897, 18. Jan.

212. *Kraus*, *R.*, Ueber specifische Reactionen in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus- und Pestbouillonculturen, erzeugt durch homologes Serum. Wien. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 31.

212a. *Derselbe* und *Seng*, Ein Beitrag zur Kenntnis des Mechanismus der Agglutination. Wien. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 1.

213. *Kraus* und *Buswell*, Ueber die Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetödteten Pyocyaneusculturen. Wien. klin. Wochenschr. 1894.

213a. *Kriwoschein* und *Furmann*, Die diagnostische Bedeutung der *Widal*'schen Reaction und ihre biologische Seite. Wratsch. 1898, Nr. 11—13.

214. *Kühnau*, Ueber die Bedeutung der Serodiagnostik beim Abdominaltyphus. Berl. klin. Wochenschr. 1897, 19.

214a. *Lambotte* und *Bossaert*, Recherches sur le diagnostic pratique de quelques microbes par les substances chimiques agglutinantes. Bull. de l'acad. r. d. méd. de Belgique, 1897, Nr. 8, p. 646—656.

215. *Landstein*, Ueber den diagnostischen Wert der Widal'schen Probe beim Typhus abdominalis. Gazeta lekarska, 1897, 19.

216. *Lannelongue* und *Achard*, Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, 1896, 5. Oct.

217. *Lazarus*, Ueber antitoxische Wirksamkeit des Serums Choleraheilter. Berl. klin. Wochenschr. 1892, 43, 44.
218. *Lemoine*, Sérodiagnostic dans les fièvres typhoides légères abortives et dans les embarras gastriques. Bull. et Mém. de Soc. méd. des hôp. Paris, 1896, pag. 669.
219. *Derselbe*, Réaction agglutinante pendant la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp. Paris, 1897, 7. Mai.
220. *Lenhartz*, Biol. Abteilg. des ärztl. Vereins zu Hamburg. 23. Februar 1897. Münch. med. Wochenschr. 1897, 16.
221. *Lesage*, Serumdiagnose der Kinderdiarrhoeen. Soc. de Biol. 1897, 16. Oct.
222. *von Leube*, Ueber die Gruber-Widal'sche Serodiagnostik zur Erkennung des Typhus abdominalis. Sitzungs-Berichte der Physikalisch-medicinischen Gesellsch. z. Würzburg, 1898, Nr. 1, IV. Sitzung vom 10. Febr.
223. *E. Levy* und *Bruns*, Beiträge zur Lehre der Agglutination. Berl. klin. Wochenschr. 1897, 23.
224. *J. Levy*, Ein Beitrag zur Immunisirung mit Typhusbacillen und Typhusimmunität. Wiener klin. Wochenschr. 1897, 33.
225. *Derselbe* und *Gissler*, Untersuchungen über Typhusserum. Münch. med, Wochenschr. 1897, 50 u. 51.
226. *Lichtheim*, Verein für wissenschaftliche Heilkunde in Königsberg, 1896. 26. October. Deutsch. med. Wochenschr. 1896, Vereinsbeil. 32, pag. 223.
227. *Lindsay*, Literary and Philosophical society: The city council and the Widal serum test for typhoid fever. Brit. med. Journ. London, 1897, 23. Jan.
228. *Loeffler* und *Abel*, Ueber die specifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute typhus- und coliimmuner Tiere. Centrlbl. f. Bakt. XIX.
229. *Lyman Greene*, Medical Record, 1896, 14. November.
230. *Derselbe*, Ibid. 1896, 5. December.
231. *Malvoz*, Le diagnostic bactériologique de la fièvre typhoide. Scalpel. Liège, 1896—1897, XLIX, 10.
232. *Derselbe*, Recherches sur l'agglutination du bacillus typhosus par des substances chimiques. Ann. de l'Inst. Pasteur, Juli 1897, pag. 582.
232a. *Mann*, Beiträge zur Frage der specifischen Wirkung der Immunsera. Archiv für Hygiene, 1899.
233. *Mamonoff*, Serodiagnose des Typhus nach Widal. Meditz Obozrenie, Moscau, 1897, Nr. 2.
234. *Maragliano*, Cronaca della clinica med. di Genova, 1896, Ann. IV, 1.
235. *Derselbe*, Medicinische Academie zu Genua, 13. XII. 1897.
236. *Massart*, Le chémiotaxisme des leucocytes et l'immunité. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1892, Nr. 5.
237. *Derselbe* und *Bordet*, Le chémiotaxisme des leucocytes et l'infection microbienne. Ibid. 1891, Nr. 5.
238. *Mathieu*, Réaction agglutinante dans la fièvre typhoide. Soc. med. des hôp. Paris, 1897, 7. Mai.
239. *Meinecke*, Biol. Abteilung des ärztl. Vereins zu Hamburg, 22. Febr. 1898.
240. *Ménétrier*, Fièvre typhoide compliquée de pleurésie droite. Pas de réaction agglutinative du sérum de l'épanchement. Réaction agglutinative du sérum sanguin. Soc. méd. des hôp. Paris, 4. December 1896.

241. *Du Mesnil de Rochemont*, Ueber die Gruber-Widal'sche Serumdiagnostik bei Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschr., 1897, 5.
241a. *Derselbe*, Zur Frage der Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Münch. med. Wochenschr., 1897, 10.
242. *Metschnikoff*, Étude sur l'immunité. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1891, pag. 473.
243. *Derselbe*, Mémoire sur la pneumo-entérite des porcs. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1892, pag. 296.
244. *Derselbe*, Ibid. 1895, pag. 443.
245. *Derselbe*. Soc. de biol., 1897, 27. Nov.
246. *Mills*, A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Clinique, Bruxelles, 1896, X.
247. *Derselbe*, De la méthode de Widal de sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Congress zu Moskau 1897. Münch. med. Wochenschr. 1897, 37, pag. 1024.
248. *Morillo*, La séro-réaction et le serodiagnostic. Thèse de doct. Paris, 1896, December.
249. *Mossé*, Action agglutinante du colostrum sur le bacille d'Eberth. Soc. méd. des hôp. Paris, 1896, 27. Nov.
250. *Derselbe*, Réaction agglutinante chez le nouveau-né. Compte rendu de la Soc. de biol. 1897, 27. Februar.
250a. *Derselbe*, Soc. méd. des hôpitaux, 2. Januar 1899.
251. *Derselbe* und *Daunic*, Séroréaction chez l'enfant d'une femme atteinte de dothiénentéric. Soc. méd. des hôp. Paris, 1897, 5. März.
252. *Moynier de Villepoix*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Gazette méd. de Picardie, 1897, Januar.
253. *Murray*, The bacteriological diagnosis of typhoid fever. The Lancet, 1897, 29. Mai.
254. *Musser*, British Medical Association, 65. Jahresversammlung zu Montreal 31. VIII.—4. IX. 1897. Münch. med. Wochenschr. 1897, 43.
255. *Derselbe* und *Swan*, Clinical report on serum diagnosis in typhoid fever. Brit. med. journ. 1897, 18. Dec.
256. *Nachod*, Ueber die Widal'sche serodiagnostische Methode und den Typhus abdominalis im Kindesalter. Prag. med. Wochenschr. 1897, 48.
257. *Nicolle*, L'action des sérums préventifs et therapeutiques sur les microbes et le sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Normandie méd. Rouen, 1896, XI.
257a. *Derselbe*, La réaction agglutinante dans les cultures filtrées. Compt. rend. de la soc. de biol. 1898, Nr. 15, p. 477—479.
257b. *Derselbe*, Recherches sur la substance agglutinée. Annal. d'Instit. Pasteur, 1898, Nr. 3, p. 161—191.
258. *Derselbe* und *Halipré*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide; modification du procédé de Widal. Presse méd., Paris, 1896, pag. 354.
259. *Dieselben*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Normandie méd. Rouen, 1896, 1. Sept.
260. *Dieselben*, ibid. 1896, 1. Dec.
261. *Dieselben*, ibid. 1896, 7. Dec.
262. *Nicolle* und *Hébert*, Sur la signification de la substance agglutinante du sérum des malades atteints de fièvre typhoide. Ibid. 1897, XII.

263. *Nissen*, Zur Kenntnis der bakterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes. Zeitschr. f. Hyg. Bd. VI, p. 487.
264. *Nissen, Behring* und *Kitasato*, Ueber das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und der Tetanusimmunität bei Tieren. Deutsche med. Wochenschr. 1890.
265. *Nuttall*, Experimente über den bakterienfeindlichen Einfluss des tierischen Körpers. Zeitschr. f. Hygiene, IV, 1888.
266. *Derselbe*, Beiträge zur Kenntnis der Immunität. Inaug.-Diss., Göttingen 1890.
267. *Van Oordt*, Zur Sérodiagnostik des Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschr. 1897, 13.
268. *Park*, The diagnosis of typhoid blood-serum. Med. News. New-York, LXIX.
269. *Parkes*, Typhoid serum reaction. Lancet, 1897, 29. Mai.
270. *Péchère*, Die Serodiagnostik. Thèse de doct., Bruxelles 1897.
270a. *Derselbe*, Le séro-diagnostic de la fièvre-typhoide; son utilité dans la pratique. Presse méd. belg. 1897, Nr. 23, p. 177—180.
270b. *Pelon*, Séro-diagnostic négatif dans un cas de fièvre typhoide mortelle. Gaz. d'hôpit. 1898, Nr. 91, p. 837—839.
271. *Pennato*, Die Serodiagnose des Typhus. Rivista Veneta 1897, 31. Jan.
272. *Perier*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide chez les enfants. Journ. de méd. de Paris, 1897, 21. März.
273. *Petermann*, Serodiagnose des Typhus nach Widal. St. Petersburg 1897.
274. *Pfaundler*, Eine handliche Methode zur Messung der agglutinativen Fähigkeit des Blutes Kranker. Wien. klin. Wochenschr. 1898, 21.
275. *Pfeiffer*, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über specifisch baktericide Processe. Zeitschr. f. Hyg., XVIII, 1.
276. *Derselbe*, Ueber die specifische Immunitätsreaction der Typhusbacillen. Deutsch. med. Wochenschr. 1894, 48.
277. *Derselbe*, Die Differentialdiagnose der Vibrionen der Cholera asiatica mit Hülfe der Immunisirung. Zeitschr. f. Hyg., XIX, pag. 75.
278. *Derselbe*, Weitere Mitteilungen über die specifischen Antikörper der Cholera. Zeitschr. f. Hyg., XX, 2.
279. *Derselbe*, Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Wochenschr. 1896, 7 u. 8.
280. *Derselbe*, Centralbl. f. Bakt. XIX. 16—17.
281. *Derselbe*, Kritische Bemerkungen zu Gruber's Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprocesse. Deutsche med. Wochenschr. 1896, 15.
282. *Derselbe* und *Issaeff*, Ueber die specifische Bedeutung der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg., XVII, pag. 355.
283. *Dieselben*, Ueber die Specifität der Choleraimmunisirung. Deutsche med. Wochenschr. 1894, 13.
284. *Pfeiffer* und *Kolle*, Ueber die specifische Immunitätsreaction des Typhusbacillus. Zeitschr. f. Hyg., XXI, 1—3.
285. *Dieselben*, Zur Differentialdiagnose der Typhusbacillen vermittels Serums der gegen Typhus immunisirten Tiere. Deutsch. med. Woch., 1896, 12.
286. *Dieselben*, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. Ibid. 1896, 46.
287. *Dieselben*, Centralbl. f. Bakt., XX, 4—5.

288. *Pfeiffer* und *Marx*. Untersuchungen über die Bildungsstätte der Choleraantikörper. Deutsch. med. Wochenschr. 1898, 3.

288 a. *Dieselben*, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXVII, 1898.

289. *Pfeiffer* und *Vagedes*, Centralbl. für Bakt., XIX, 11.

290. *Pfeiffer* und *Wassermann*, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg., XIV 1.

291. *Pick*, Ueber die Widal'sche Serumdiagnose des Typhus abdominalis unter Berücksichtigung der Trockenmethode. Wien. klin. Wochenschr. 1897, 4.

292. *Pfuhl*, Eine Vereinfachung des Verfahrens zur Serodiagnostik des Typhus. Centralbl. f. Bakt., 1897, 20. Jan.

292a. *Planchu* und *Gallavardin*, Deux cas de fièvre typhoide de la mère; séroréaction chez le foetus. Lyon méd. 1898, Nr. 31, p. 479—483.

293. *Prout*, The diagnostic value of blood examinations. Ann. med. Surg. Bull. New-York, 1897, XI.

294. *Pugliesi*, Sulla siero-diagnostica del tifo. Riforma medica, 1896, XII.

294a. *Puppo* und *Ottoni*, Sull agglutinazione come mezzo diagnostico del bacillo tifico. Annali d'igiene sperim. Vol. VIII. 1898, Fasc. 1. p. 145—154.

295. *Purjesz*, A typhus abdominalis sero-diagnosisarol. Pest. med. chir. Presse. 1897. XXXIII.

296. *Derselbe*, Ueber die Serodiagnose des Abdominaltyphus. Orvosi thetilap. Budapest, 1897, 5.

297. *Reissner*, Ein Beitrag zur Würdigung der Gruber-Widal'schen Serum-Diagnose des Abdominaltyphus. Inaug.-Diss., Leipzig, 1898.

298. *Remlinger*, Transmission alimentaire de la fièvre typhoide. Soc. biol., 10. Juli 1897.

299. *Rendu*, Séro-diagnostic de la fièvre typhoide. Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp., 1896, 3, XIII.

300. *Rénon*, Nécessité d'examiner les cultures avant l'addition du sérum dans la recherche de la réaction de Widal. Soc. biol. Paris, 1897, 30. Jan.

301. *Richardson*, Die Diagnose von Typhusculturen vermittelst getrockneten Typhusserums. Centralbl. f. Bakt., 1897, 6. April.

301a. *Rodet*, Sur la propriété agglutinative à l'égard du bacillus coli et du bacille d'Eberth du sérum d'animaux immunisés contre ces microbes. Compt. rend. de la soc. de biol. 1897, Nr. 30, p 874—877.

301b. *Rodet*, Sur les propriétés immunisantes des produits solubles du bacille d'Eberth et du bacille coli et en particulier sur leur aptitude á faire naître dans les humeurs le pouvoir agglutinatif. Compt. rend. de la soc. de biol. 1898, Nr. 26, p. 774—777.

302. *Roemheld*, Abdominaltyphus in verschiedenen Altersperioden der Kinder. Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1898, XLVIII.

303. *Roger*, Revue gén. des Sciences, 1896, September.

304. *Rouget*, Réaction agglutinante dans la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp., 1897, 7. Mai.

305. *Rumpf*, Die Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetödteten Culturen des Bacillus pyocyaneus. Deutsch. med. Wochenschr. 1893.

306. *Sabrarès* und *Hugon*, Sur le sérodiagnostic de Widal. Gazette hebdom. des Sciences méd. de Bordeaux, 1897, XVIII.

307. *Dieselben*, Sérodiagnostic. Soc. méd. des hôp., 1897, 8. Januar.

308. *Salimbeni*, Recherches sur l'immunité dans le cholera. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1897, 3.

309. *Salvioli*, Medic. Academie zu Turin. 1898, 14. Januar. Münch. med. Woch. 1898, 13.

310. *Schattenfroh*, Ueber die Beziehungen der Phagocytose zur Alexinwirkung bei Sprosspilzen und Bakterien. Arch. f. Hygiene, 1896, 27.

311. *Derselbe*, Neuere Erfahrungen über die bakterienfeindlichen Stoffe der Leucocyten. Münch. med. Wochenschr. 1898, 12, pag. 353.

312. *Scheffer*, Ueber die Widal'sche Serumdiagnose des Typhus abdominalis. Berl. klin. Wochensch. 1897, 11.

312a. *Scholtz*, Beiträge zur Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Hyg. Rundsch. 1898, Nr. 9, p. 417—423.

313. *Schwarz*, Die Serodiagnostik des Abdominaltyphus (Sammelreferat). Wien. med. Bl. 1897, XX.

314. *Shaw*, Lancet 28. VIII. 97.

315. *Sicard*, Semaine médicale, 1896, pag. 303.

316. *Siegert*, Ueber die Bedeutung der Widal'schen Serumdiagnose für die Lehre vom Typhus abdominalis des Kindesalters. Münchn. med. Wochenschr. 1897, Nr. 10.

317. *Silvestrini*, Die Serodiagnostik. La settimana medica, 1896, 10. Oct.

918. *Silberschmidt*, Correspondenzblatt der Schweizer Aerzte, 1897, 15. Febr.

319. *Simon*, Zur Serodiagnostik des Abdominaltyphus mittels Bouillonkultur des Eberth'schen Bacillus. Przeglad lekarski, 1897, Nr. 9/10.

320. *Sinéff*, Serodiagnostik des Typhus nach Widal. Meditzinskae Obozrémié, Moskau, 1896, 22.

321. *Siredey* und *Ménétrier*, Semaine méd. 1896.

321a. *Sklover*, Beiträge zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. Leipzig 1897. Inaug.-Diss.

322. *Skrjirvan*, Serodiagnostik des Typhus. Jougnorouss-meditz. gazeta, Odessa, 1896, 51.

323. *Sobernheim*, Zeitschr. f. Hyg., XX, pag. 438.

324. *Derselbe*, Hygien. Rundschau, 1896, 7.

325. *Spiridonoff*, Serodiagnostik des Typhus nach Widal. Vrat. St. Petersburg, 1897, 22—23.

326. *Stadelmann*, Bericht über einen Typhus mit negativer Widal'scher Reaction. Verein f. innere Medicin in Berlin, 12. April 1897. Deutsch. med. Woch., 1897, Ver.-Beil. Nr. 15.

327. *Von Stark*, Ueber die Widal'sche Serodiagnostik. Physiol. Verein zu Kiel, 1897, 8. Febr.

327a. *Staehelin*, Ueber die Widal'sche Serumdiagnose des Typhus abdominalis. Crspdzbl. f. Schweiz. Aerzte, 1898, Nr. 6, 7, p. 161—170, 201—209.

328. *Stern*, Ueber Immunität gegen Abdominaltyphus. Deutsch. med. Wochenschr. 1892, 37.

329. *Derselbe*, Ueber die Wirkung des menschlichen Blutserums auf die experimentelle Typhusinfection. Zeitschr. f. Hyg. 1894, XVI. 3.

330. *Derselbe*, Diagnostische Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus. Centralblatt f. innere Medicin, 1896, 49.

331. *Stern,* Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik. Berl. klin. Wochenschr. 1897, 11, 12.

331 a. *Derselbe,* Ueber die Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Allgem. med. Central.-Ztg. 1898, Nr. 48, pag. 589—591.

331 b. *Derselbe,* Typhusserum und Colibacillen. Centralbl. f. Bakt. Bd. 23., H. 16., p. 673—678.

332. *Thelliez,* Études et observations sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Thèse de doct., Paris 1896, December.

333. *Therry* und *Mollison,* Note on the serumdiagnosis of typhoid fever with demonstration of the method. Intercolon M. J. Australas. Melbourne, 1897, II.

334. *Thiercelin* und *Lenoble,* Action agglutinante du lait d'une typhique sur les cultures du bacille d'Eberth. Presse méd. 1896, pag. 374.

335. *Dieselben.* Rechute de fièvre typhoide chez une malade dont le sérum avait conservé, pendant la convalescence, la propriété agglutinante. Soc. de biol., 1896, 5. December.

336. *Dieselben,* Absence de la réaction de Widal dans la sueur d'un typhique. Compte rend. hebd. Soc. biol., 1896, 5. Dec.

337. *Thiroloix,* Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Presse méd., 1896, 4. Nov.

338. *Thoelen* und *Mills,* Quelques nouvelles applications de la méthode de sérodiagnostic de Widal. Clinique Bruxelles, 1896, 3. Sept.

339. *Thoinot* und *Cavasse,* Sérodiagnostic dans la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp. 1896, 11. December.

340. *Thomas,* Serumdiagnosis of typhoid fever with reports of fifty seven cases tested for the reaction by examining specimens of dried blood. Med. News. New-York, 1897, XX.

341. *Thompson,* The clinical value of the Widal test for enteric fever. Ibid. 1897, October.

342. *Derselbe,* 65. Jahresversammlung der British Med. Assoc., Montreal, 31. Aug. bis 4. Sept. 1897.

343. *Derselbe,* Brit. med. Journ. 1897, 18. Dec.

344. *Trumpp,* Die Beziehungen der Agglutination zur Immunität. XVI. Congr. f. inn. Med. zu Wiesbaden, 1898.

345. *Derselbe,* Archiv für Hygiene 1898, Bd. XXXIII, Heft 1/2, p. 70—144. Das Phänomen der Agglutination und seine Beziehungen zur Immunität.

346. *Uhlenhuth,* Beitrag zur Serumdiagnose bei Typhus abdominalis. Deutsche militärärztliche Zeitschr. 1897, Märzheft.

347. *Ullmann* und *Woehnert,* A confirmatory report on Widal's serumdiagnosis of typhoid fever. New-York m. J., 1897, LXV.

348. *Urban,* Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus und die Gruber-Widal'sche Serodiagnostik. Wien. med. Wochenschr. 1897, 32.

349. *Vagedes,* Centralbl. f. Bakt., XX, pag. 136.

350. *Vedel,* Du sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Congrès de méd. de Nancy, 1896.

351. *Van de Velde,* Essai d'agglutination vis à vis de 25 variétés de coli-bacilles authentiques par du sérum antityphique, du sérum anticolique et du sérum normal. Bull. de l'Ac. roy. de méd. de Belgique, IV, série, 1897.

351a. *Van de Velde*, Pouvoir agglutinant d'un sérum de cheval vacciné contre la fièvre typhoide. Compt. rend. de la soc. de biol. 1897, Nr. 30, p. 882.

351b. *Derselbe*, Sur l'emploi du sérum antityphique experimental dans la recherche et l'identification des bacilles d'Eberth. Semaine méd. 1898, Nr. 47, p. 379—380.

351c. *Derselbe*, Etude sur les résultats negatifs obtenus par la méthode de Widal dans le diagnostic de la fièvre typhoide. Bull. d. l'Acad. r. d. méd. de Belgique, 1897.

351d. *Derselbe*, Influence de la chaleur, des sels des métaux lourds et d'autres antiseptiques sur les cultures de bacille typhique employées dans la sérodiagnose de la fièvre typhoide. Ibid.

351e. *Derselbe*, Valeur de l'agglutination dans la sérodiagnose de Widal et dans l'identification des Bacilles éberthiformes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, Heft 12, p. 481—488.

352. *Villiès* und *Battle*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Presse médic., 1896, pag. 541.

353. *Dieselben*, Nouvelle série de séro-diagnosis de la fièvre typhoide. Arch. génér., 1897, Juli.

353a. *Vivaldi*, La reazione di Widal col sangue essicato. Riform med. 1898, Nr. 60, p. 712—714.

354. *Washbourn*, Experiments with the Pneumococcus with special reference to immunity. Journ. of Pathology, 1895, April.

355. *Wassermann*, Untersuchungen über Immunität gegen Cholera asiatica. Zeitschrift f. Hyg., XIV.

356. *Derselbe*, Experimentelle Untersuchungen über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. Zeitschr. f. Hyg. XXII, 2.

357. *Derselbe*, Berl. klin. Wochenschr., 1898, 10.

358. *Weeney*, Widal's method of typhoid diagnosis. Royal Ac. of. Med. in Ireland, 1896, Dec. 18.

359. *Wesbrook* und *Wilson*, The serum diagnosis of typhoid fever from the Public Health Laboratory point of view. Vortrag gehalten in der American. Public. Health Association, Philadelphia, 1897, Oct. 26.

360. *Weinberg*, Quelques faits de sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Presse méd., 1896, 19. Dec.

360a. *Derselbe*, Recherches de la séro-réaction chez les anciens typhiques. Compt. rendus de la soc. de biol. 1897, Nr. 32.

361. *Welch*, Journ. of the med. association, 1897, 14. Aug.

362. *Widal*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp., 1896, 26. Juni.

362a. *Derselbe*, Soc. méd. des hôp., 1896, 3. Juli.

363. *Derselbe*, Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp., 1896, 24. Juli.

364. *Derselbe*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide, à propos d'une modification proposée par M. C. Nicolle et M. Halipré, Presse méd., 1896, 29. Juli.

365. *Derselbe*, Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp., 1896, 31. Juli.

366. *Derselbe*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Congr. de Nancy, 1896, 8. Aug.

367. *Widal*, Sérodiagnostic et seroprognostic de la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp., 1896, 16. Oct.

368. *Derselbe*, On the serodiagnosis of typhoid fever. Lancet, Nov. 1896.

369. *Derselbe*, A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp., 1896, 4. Dec.

370. *Derselbe*, La réaction agglutinante. Soc. de biol., 1896, 20. Dec.

371. *Derselbe*, Zur Frage der Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Münch. med. Wochenschr., 1897, 8.

372. *Derselbe*, A propos du sérodiagnostic. Soc. méd. des hôp. 1897, 29. Jan.

373. *Derselbe*, Réaction agglutinante dans la fièvre typhoide. Ibid. 1897, 7. Mai.

373a. *Derselbe*, Le sêro-diagnostic de la fièvre typhoide. XII. int. med. Congr. zu Moskau, 19.—26. VIII. 1897.

374. *Derselbe*, A propos de la note ci-dessus de M. Grünbaum. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1897, pag. 671.

375. *Derselbe*, The serum diagnosis of typhoid fever. Brit. med. journ. 1897, 18. Dec.

375a. *Derselbe* und *Nobécourt*, Trennung der immunisirenden und agglutinirenden Wirkung. Soc. de biol., 1897, 31. Juli.

376. *Derselbe* und *Sicard*, Recherches sur la réaction agglutinante dans le sang et le sérum desséché des typhiques et dans la sérosité des vésicatoires. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp., 1896, 31. Juli.

377. *Dieselben*, Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoides du sang et des humeurs des typhiques. Acad. de méd , 1896, 29. Sept.

378. *Dieselben*, Recherches sur les propriétés agglutinantes et bactéricides du sérum des convalescents de fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp. 1896, 9. Oct.

379. *Dieselben*, Sur les affections dites paratyphoidiques et le sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Ibid., 1896, 4. Dec.

380. *Dieselben*, Différenciation du bacille typhique et du bacille de la psittacose par la réaction agglutinante. C. R. de la Soc. biol., 1896, 28. Nov.

381. *Dieselben*, Variation de la propriété agglutinante dans le liquide pleural des typhiques. Ibid. 1896, 11. Dec.

382. *Dieselben*, La réaction agglutinante comparée chez le typhique pendant l'infection et pendant l'immunité. Compte rend. hebd. Soc. biol., 1896, 19. Dec.

383. *Dieselben*, Sérodiagnostic par le sang desséché au point de vue de la médecine légale et de l'hygiène publique. Ibid., 1897, IV.

384. *Dieselben*, Action des températures élevées sur le pouvoir agglutinatif. Soc. méd. des hôp., 1897, 15. Jan.

385. *Dieselben*, La réaction agglutinante sur les bacilles morts. Ibid., 1897, 30. Jan.

386. *Dieselben*, La mensuration du pouvoir agglutinatif chez les typhiques. Soc. biol., Paris, 1897, 20. Febr.

387. *Dieselben*, Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. Annal. de l'Instit. Pasteur, 1897, Mai, pag. 353—432.

388. *Widal* und *Sicard*, Influence de l'organisme sur les propriétés acquises par les humeurs du fait de l'infection (L'agglutination chez quelques animaux à sang froid). Compt. rend. de la soc. de biol. 1897, Nr. 39, p. 1047—1050.

389. *Wiertz*, Resultate der Widal'schen Serodiagnostik in der medic. Klinik zu Bonn. Inaug.-Dissert., Bonn, 1897.

390. *Wilson* und *Wesbrook*, Preliminary report on the serum diagnosis of typhoid fever in an epidemie during which typhoid bacillus was isolated from the public water supply. Brit. med. journ., 1897, 18. Dec.

391. *Wolynzew*, Ueber das Wesen des Abortivtyphus und sein Verhalten zur Widal'schen Reaction. Wratsch. 1897. Nr. 52.

392. *Wright*, Note on the technique of serum diagnosis of acute specific fevers. Brit. med. journ., 1897, I.

393. *Derselbe*, A further note on the technique of serum diagnosis. Brit. med. Journ. 1898, Nr. 1936, p. 355—357.

394. *Derselbe* und *Semple*, Remarks of vaccination against typhoid fever. Brit. med. journ., 1897, 30. Jan.

395. *Dieselben*, On the employment of dead bacteria in the serum-diagnosis of typhoid and malta fever. Brit. med. journ., 1897, 15. Mai.

396. *Wright* und *Smith*, On the application of the serum test to the differential diagnosis of typhoid and malta fever. Lancet, 1897, März.

397. *Zabolotny*, Die Serumdiagnose beim Abdominaltyphus. Russ. Arch. f. Path., Klin. Med. u. Bakter. Bd. III, 1897, H. 1, p. 49.

398. *Ziemke*, Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, 15.